

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 -
BOGOTÁ 8, COLOMB

Teléfono: (57-1) 247 0011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029983-00003-0000

Fecha: 2012-03-29 11:39:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 138

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 08029983
Asunto : Solicitud de patente para: "Derivados nuevos de bencimidazoles y benzotiazoles, su proceso de preparación, su aplicación como medicamentos, composiciones farmacéuticas y utilización nueva principalmente como inhibidores CMet".
Solicitante : AVENTIS PHARMA S.A.
Fecha de solicitud: 26 de marzo de 2008.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mi favor por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al Oficio No. 100 notificado por fijación en lista del 5 de Enero de 2012.

2. Mediante el Oficio No. 100 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente:

Su Despacho enuncia:

- "El uso de las reivindicaciones 21-34 no es patentable, de acuerdo con el Art 14".
- "La reivindicación 1 no es precisa porque los términos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados".

NIT. 860.041.367-3

CAVELIER

ABOGADOS

- "Se sugiere modificar las dependencias de tal manera que se exprese claramente las reivindicaciones de las cuales dependen cada una de las reivindicaciones 4-10".
- "Las reivindicaciones 1-10 no son claras porque establecen que todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo comprenden de 3 a 7 eslabones y que todos los radicales alquilo y alcoxi comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, y de igual manera para sus posibles sustituyentes. Sin embargo, no es claro si se refiere a todos los radicales de la reivindicación 1 o sólo a los radicales R4 y R5".
- "Las reivindicaciones 1-10 no son claras porque contienen la frase "estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente" la cual no es comprensible".
- "Las reivindicaciones 1, 2 y 7 no son claras porque contienen los radicales NKalk, N(alk)2, NHalk y N(alk)2 los cuales no tienen un significado claro. Se sugiere escribirlos de forma que se entienda su significado".
- "Las reivindicaciones 21 a 34 indican el uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención".
- "Las reivindicaciones 16 y 17 no son claras porque mencionan un procedimiento, pero este contiene etapas (a-g) que no están definidas claramente y no permiten determinar el alcance de dichas reivindicaciones. Se sugiere modificar las reivindicaciones estableciendo la forma de llevar a cabo tales etapas".
- "Las reivindicaciones 18 y 19 tienen el mismo alcance de la reivindicación 15 y no es claro el objeto de las mismas, por lo que se sugiere eliminarlas o redactarlas de tal manera que no generen confusiones".
- "Las reivindicaciones 11-14 no son concisas porque algunos compuestos se repiten en varias reivindicaciones".
- "La reivindicación 20 no está soportada en la descripción porque no se encuentra en la descripción ningún ejemplo que permita identificar tales profármacos reclamados como una invención real desarrollada".
- "Las reivindicaciones 1-10 no se encuentran sustentadas en la descripción porque de las definiciones de R1, R2, R3, A y R se pueden obtener un número muy amplio de compuestos, muchos de los cuales no se encuentran sustentados en la descripción".
- "La descripción no es clara porque la información que contiene no permite que la persona del oficio normalmente versada en la

materia pueda comprender el problema técnico y la solución aportada por la invención, ya que en ningún acápite de la descripción se presenta algún ensayo que demuestre la utilidad de los compuestos reclamados. La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla a escala industrial".

- "La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:
1° Compuestos derivados de bencimidazol
2° Compuestos derivados de benzotiazol"

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite.

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- Se ha revisado la redacción del capítulo reivindicatorio, de acuerdo con las sugerencias del Señor Examinador, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma.
- En particular, la reivindicación 1 ha sido limitada incluyendo las características técnicas esenciales reveladas en las reivindicaciones 6 y 10, es decir, se ha limitado la definición de los radicales R y A respectivamente de conformidad con las enseñanzas de la descripción (ver página 14 y 18 de la solicitud internacional).
- En la reivindicación 1 en la definición de R3 la expresión "se elige entre los valores de R1 y R2" ha sido reemplazada por "un átomo de halógeno".
- Las reivindicaciones 2, 3, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 18, 19 y 21 a 34 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio y por lo tanto, el nuevo pliego reivindicatorio esta conformado por 8 reivindicaciones. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas.

- En la reivindicación 4, en la definición de R3 no ha sido incluida la expresión "o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor".
- En la reivindicación 5 no ha sido incluida la expresión "un radical metilo o CF3".
- En la reivindicación 12 no han sido incluidos los compuestos bencimidazol, es decir, aquellos donde A=NH.
- En la reivindicación 20 no ha sido incluida la expresión "o un profármaco de este producto".
- Con respecto a la reivindicación de método (nueva reivindicación 7), se pone de presente que en la misma ahora se especifica que la reacción entre el compuesto de formula D y la amina de formula G, se realiza en presencia de un disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona y que la reacción puede realizarse a una temperatura que varía de 90 a 150°C en un tubo sellado con microondas. Asimismo, se señala que la reacción entre el compuesto de formula F y el compuesto de formula B se realiza en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

Igualmente, respetuosamente nos permitimos poner de presente que el alcance del derecho reclamado en las reivindicaciones de método está limitado por la definición que se le otorga a las etapas de los mismos en la descripción de la misma solicitud de patente, pues son estas mismas enseñanzas las que, por mandato legal, limitan el alcance de la protección otorgada a mi solicitante frente a terceros. En efecto, el artículo 51 de la Decisión 486 señala expresamente que la descripción de la solicitud de patente sirve para interpretar las reivindicaciones y por ende, el alcance del derecho otorgado por éstas al titular de la patente. De esta manera, es claro que las etapas del método reivindicado son claras, entendiendo las mismas en conjunto con las enseñanzas de la descripción, y que no impiden ni determinar el alcance del derecho reclamado ni el alcance del derecho otorgado. Así entonces, respetuosamente ponemos de presente que teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, mi representada considera que el método reivindicado es claro y conciso, y por tanto la objeción formulada a este respecto también se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio consideramos que quedarían subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho ya que ahora, el nuevo capítulo reivindicatorio permite determinar el alcance de la protección reivindicada de manera concreta y compararla frente al estado del arte y se refiere únicamente a compuestos

CAVELIER

ABOGADOS

estructuralmente similares entre si (derivados de benzotiazol), de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 y 45 de la Decisión 486. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

Ahora bien, con respecto a que la materia de invención reivindicada no se encuentran debidamente sustentadas en el pliego descriptivo y que la descripción no es clara, respetuosamente ponemos de presente que no compartimos la opinión del Señor Examinador por las siguientes razones:

El concepto de claridad de la descripción y de las reivindicaciones:

El concepto de claridad está consagrado en los artículos 28 y 30 de la Decisión 486:

At.28.- La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla".

Art.30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción".

De la cuidadosa lectura de estos artículos de la Decisión 486 se puede concluir que el cumplimiento del requisito de claridad, tanto de la descripción como de las reivindicaciones, está dirigido a que el Examinador esté en capacidad de comprender la invención y poder llevarla a cabo. Lo anterior, con el fin de que el Examinador pueda determinar el alcance del derecho solicitado, pueda determinar si la materia solicitada está incurso en una excepción de patentabilidad y finalmente, pueda efectuar sobre la solicitud de patente la correspondiente búsqueda de anterioridades.

En este sentido, el Manual Andino de Patentes ha señalado lo siguiente, refiriéndose a las reivindicaciones:

"Es fundamental que sean claras y concisas (art.30), para que:

- se puedan comparar y diferenciar del estado de la técnica con el fin de verificar los requisitos de patentabilidad; y
- puedan determinar sin ambigüedad hasta dónde llegan los derechos del titular de la patente".

Por lo tanto, es claro que la revisión con respecto al cumplimiento del requisito de claridad, tanto de la descripción como de las reivindicaciones, es un paso previo al estudio de fondo de la solicitud. En efecto, solamente si resulta posible para el Examinador

comprender la invención y la forma como la misma puede ser llevada a cabo, el Examinador podrá determinar si la invención cae dentro de alguna de las excepciones de patentabilidad o si haciendo parte de la materia patentable no es posible otorgarle este privilegio por ausencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

En efecto, al momento de concluir que la materia reivindicada no es novedosa, su Despacho está tácitamente reconociendo que para el Examinador es claro en qué consiste la invención y cuál es el alcance de la protección solicitada, lo cual no resulta consistente como argumento para sustentar la falta de cumplimiento del requisito de claridad por cuanto la claridad es requisito sine qua non para que la invención puede ser estudiada de fondo. De modo que, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3.2 Nueva solicitud divisional.

Adicionalmente, de conformidad con los lineamientos del artículo 36 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite dividir su solicitud, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitado, me permito presentar una (1) solicitud divisional con un pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones cuyo objeto es proteger los compuestos derivados de bencimidazol, es decir, aquellos compuestos de formula (I) en donde A=NH.

La divisional se beneficiará de la fecha de prioridad, de acuerdo con lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486.

El nuevo capítulo descriptivo de la solicitud divisional tendría el siguiente título: **"Derivados nuevos de bencimidazoles, su proceso de preparación y composiciones farmacéuticas"**.

4. Novedad.

Su Despacho concluye que los documentos WO2005097787 (D1), WO03028721 (D2) y WO0041669 (D3) afectan la novedad de la presente solicitud de patente. Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 16 de la Decisión 486:

*"Artículo 16. - Una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.
El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, por una utilización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".*

De lo anterior, es claro que para determinar si una invención es novedosa o no, el examinador de patentes debe primero cerciorarse que ésta no se encuentre dentro del estado de la técnica.

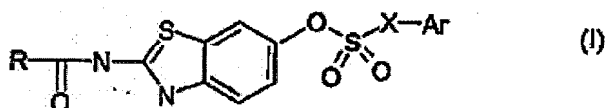
El estado de la técnica es el conjunto de conocimientos técnicos dentro del campo de la invención que hayan sido publicados por cualquier medio, antes de la fecha de solicitud de la invención o de la prioridad reivindicada.

Una vez se determina el estado de la técnica, el examinador debe compararlo frente a la invención, elemento por elemento, con el fin de establecer si existe alguna diferencia entre ellos.

Así entonces, es claro que para que un documento pueda afectar la novedad de la presente solicitud de patente, dicho documento debe revelar todas las características técnicas reivindicadas en la presente invención. De lo contrario, si se demuestra que existe al menos una (1) característica técnica de la invención que no ha sido divulgada en los documentos citados, la objeción formulada por novedad se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas frente a los documentos D1-D3 citados por su Despacho. Veamos:

D1 se refiere a moduladores de quinasas, correspondientes a compuestos de fórmula general (I):



El Examinador afirma que el documento D1 anticipa los compuestos de fórmula I reivindicados en la presente solicitud de patente. El examinador sustenta su punto de vista indicando que dicho documento abarca los compuestos que se divulgan explícitamente en la presente solicitud de patente. Es decir, que la fórmula genérica de los compuestos revelados en la anterioridad D1 comprenden compuestos que anticiparían compuestos que también están comprendidos por la fórmula I mencionada en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

Sin embargo, mi representada reitera que no puede estar de acuerdo con la metodología adelantada para estudiar la novedad de la presente invención. Lo anterior, porque únicamente compuestos específicamente nombrados (con todas las variables identificadas en el mismo documento de la anterioridad y no simples revelaciones genéricas de estos compuestos) pueden afectar la novedad de compuestos reivindicados en una solicitud presentada posteriormente.

En efecto, la materia acá reivindicada se debe tener como novedosa porque indicaciones o formulas generales contenidas en un documento anterior no destruyen la novedad de compuestos específicos debidamente

sustentados por datos experimentales reales (si la obtención de dicho compuesto no se ha especificado) contenidos en una solicitud de patente posterior, tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes:

"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contenga explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención"¹ ; y

"La descripción de un ejemplo específico destruye la novedad de una reivindicación genérica que incluya esa descripción, pero una descripción genérica no destruye normalmente la novedad de un ejemplo específico que caiga dentro de dicha descripción genérica"².

De otro lado, se reitera a su Despacho que para obtener el compuesto acá reivindicado, a partir de D1, sería necesario seleccionar sustituyentes de más de dos (2) listas de sustituyentes diferentes (R, X, Ar) lo cual, también de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, le otorga novedad a la presente invención:

"Sin embargo, si hay que hacer una selección en dos listas o más de sustituyentes para llegar al objeto de la reivindicación, entonces se considera que hay novedad"³.

En efecto, la forma como se hizo en el presente caso el examen de novedad de una solicitud de patente se encuentra proscrita de acuerdo con la doctrina y la práctica internacional pues llevaría al absurdo que la simple constatación de la previa mención de los elementos constitutivos de la invención en el arte previo, destruya la novedad, cuando la misma puede estar dada por la especial combinación de dichos elementos.

Adicionalmente, mi representada desea poner de presente que incluso los ejemplos de D1 más cercanos a la presente solicitud (ejemplo 7, página 20; intermediario 15, página 24; intermediario 17, página 25; intermediario 54, página 55; intermediario 74, página 68; intermediario 56, página 56; intermediario 70, página 65; intermediario 59, página 58, intermediario 76, página 69; intermediario 61, página 59; intermediario 64, página 60; intermediario 68, página 63; intermediario 72, página 67; e intermediario 78, página 70) en donde X es un enlace covalente y Ar es un grupo fenil, se observan diferencias con los compuestos acá reivindicados.

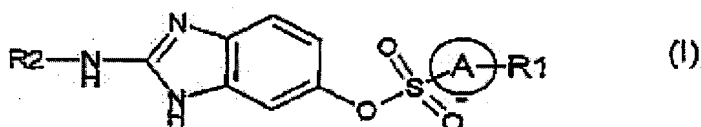
Asimismo, en la presente solicitud R es NR4R5 mientras que en D1 es ciclopropil, tertbutiloxi, tertbutiloxycarbonilpiperidinmetil, isopropil, etil, ciclobutil, piridinetil, metil, ciclopentil o propil.

¹IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Página 65.

² Ibidem. Página 67.

³ Ibidem. Página 71.

De otro lado, D2 divulga inhibidores de proliferación celular, correspondiente a compuestos de formula (I):

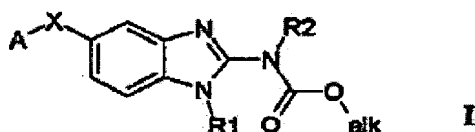


D2 no enseña ni sugiere (en los ejemplos o explícitamente) elegir y combinar ciertos radicales de la lista de sustituyentes de la formula générica (I) de D2 con el fin de obtener los compuestos de formula (I) de la presente solicitud.

Además, en los ejemplos de D2 más cercanos a la presente solicitud (ejemplo 89 (a), página 131) en donde A-R1 es un anillo fenil disustituido en las posiciones 2 y 6 por un átomo de fluor, se observan las siguientes diferencias con los compuestos acá reivindicados:

- R4 o R5 en la presente solicitud pueden ser un alquil opcionalmente sustituido con NR6R7 mientras que en D2 es un metil sustituido por una piridina.
- En la presente solicitud cuando los radicales R6 y R7 forman junto con el átomo de nitrógeno un radical cíclico, dicho radical se encuentra unido a un grupo alquilo por el átomo de nitrógeno mientras que en la piridina del ejemplo 89 (a) de D1, se encuentra unido al metilo por medio de un átomo de carbono.

De otro lado, D3 describe compuestos de formula (I) para tratar enfermedades que involucran neovascularización:



Al comparar las características esenciales de los compuestos de la presente invención con aquellos revelados en D3, se observa que los compuestos reivindicados a diferencia de D3 comprenden un radical NR2-C(=O)-O-alquilo en el heterociclo bicíclico.

Teniendo en cuenta lo anterior, la invención reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio se debe tener como novedosa frente a los documentos D1, D2 y D3 citados por su Despacho, por cuanto todas las características técnicas de la nueva reivindicación independientemente 1 de la presente solicitud, como un todo, no se encuentran descritas en dicho documento y únicamente invenciones con todas las características técnicas identificadas en el mismo documento de la

CAVELIER
ABOGADOS

anterioridad pueden afectar la novedad de invenciones reivindicadas en una solicitud presentada posteriormente.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio correspondiente a la solicitud inicial, conformado por ocho (8) reivindicaciones.
- Capitulo descriptivo correspondiente a la solicitud divisional.
- Nuevo pliego reivindicatorio correspondiente a la solicitud divisional, conformado por siete (7) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Formulario de división de la solicitud de patente.
- Comprobantes de pago por concepto de presentación de nueva solicitud.
- Copia auténtica la sustitución del poder otorgado por el Doctor EMILIO FERRERO, a mi favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante.
- Copia autenticada del poder otorgado por AVENTIS PHARMA S.A. al Doctor Emilio Ferrero.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ
C.C. N° 35.456.344
T.P.A. No. 23.555

 COLO-12457-841-030-8
MGM\MGM\ID-213707\WPC12457
No. M-2012-213707\MGM



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: AVENTIS PHARMA S.A
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

Domicilio: Antony,
Francia

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 08.029.983

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. Fecha:

7

Anexos
☐ Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones.
☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
☒ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8	NOMBRE:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	FIRMA:	<u>Luz Clemencia De Paez</u>
	C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555			

ay

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1			SOLICITUD DE:		
☐ Conversión.			☒ División		
☐ Fusión					
☒ Patente de Invención			☐ Patente de Modelo de Utilidad		
☐ Registro de Diseño Industrial			☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados		
2 SOLICITANTE (71)		IDENTIFICACIÓN			
Nombre: AVENTIS PHARMA S.A. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia		C.C. ☐ NIT ☐			
Dirección: 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia		C.E. ☐ Otro ☐			
Domicilio: Antony, Francia		Cual _____			
Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70		Número _____			
E-mail: clientes@cavelier.com					
3 REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN			
Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		C.C. ☒ NIT ☐			
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35		C.E. ☐ Otro ☐			
Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11		Cual _____			
E-mail: cavelier@cavelier.com		Número <u>35.456.344</u> T.P. <u>23.555</u>			
4 CONVERSIÓN		5 DIVISIÓN		6 FUSIÓN	
Expediente No: _____ De: _____ A: _____		Expediente No: <u>08.029.983</u> No. de Divisionales: <u>1</u>		Expediente No: _____ Expediente No: _____	
7 Comprobante de pago No.: <u>12-0027343</u> Fecha: <u>20 de marzo de 2012</u>					
8 Anexos					
☒ Comprobante de pago de la tasa por \$590.000.00					
☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.					
☒ Poderes, si fuere el caso					
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.					
☐ Copia de la Solicitud Divisional.					
9 NOMBRE: <u>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</u>					
FIRMA: <u>LuZ Clemencia De PaeZ</u>					
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555					

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.029.983. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 100 notificado por fijación en lista del 05 de enero de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 26 de marzo de 2008 y la prioridad que allí se reivindica del 27 de septiembre de 2005.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.029.983.

CAVELIER**ABOGADOS**

WEB SITE: www.cavelier.com
 E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
 CARRERA 4 No. 72 - 35
 BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
 TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **AVENTIS PHARMA S.A.**

Poder conferido el : 31/10/2000

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) *Emilio Jarama*
William y Luis Alejandro
Correa de Ruiz
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 35456341 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(n) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

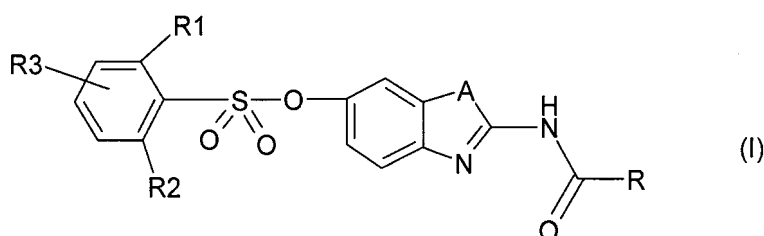
Emilio Jarama
JUZ. CIVIL, 1005 DE 2012



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 MAR 2012
 AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIA

REIVINDICACIONES

1 - Productos de fórmula (I):



en la que

A representa S;

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno, radical NH₂, átomos de halógeno y radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

y R3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

entendiéndose que al menos uno de R1, R2 y R3 no representa hidrógeno,

R representa el radical NR₄R₅ en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical alquilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, y NR₆R₇ con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan hidrógeno o alquilo o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2- Productos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y los radicales alquilo, y R3 representa un átomo de hidrógeno,

eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

3– Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la que:

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y el radical metilo, y R3 representa un átomo de hidrógeno,

eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

4– Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que

R representa el radical NHalquilo con alquilo que comprende de 1 a 2 átomos de carbono sustituido con un radical alcoxi o morfolino,

eligiéndose los radicales A, R1, R2 y R3 entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5– Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(3-morfolin-4-ilpropil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-il)

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(pirrolidin-1-iletíl)carbamoíl]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(pirrolidin-1-ilpropil)carbamoíl]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-metilpiperacín-1-il)etil]carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(dimetilamino)propil]carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(2,6-dimetilpiperidín-1-il)etil]carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(piperidín-1-iletíl)carbamoíl]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(2-oxopirrolidín-1-il)propil]carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(4-bencilpiperacín-1-il)propil]carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(4-metilpiperacín-1-il)propil]carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metilcarbamoíl)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(azepán-1-iletíl)carbamoíl]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

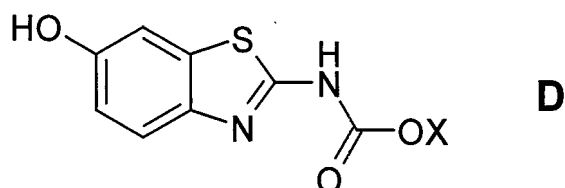
así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

6- Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4, que responden a las fórmulas siguientes:

- éster 2-[3-(2-morfolín-4-il-etil)-ureído]-benzotiazol-6-ílico del ácido 2,6-dicloro-bencenosulfónico
- éster 2-[3-(2-morfolín-4-il-etil)-ureído]-benzotiazol-6-ílico del ácido 2,6-difluoro-bencenosulfónico
- éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureído]-benzotiazol-6-ílico del ácido 2,6-difluoro-bencenosulfónico

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

7- Proceso de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula (D):

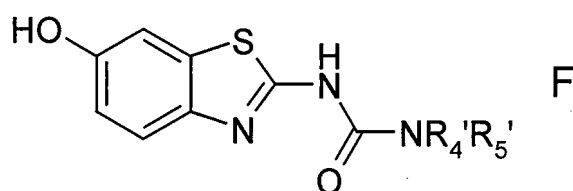


en el que COOX representa un grupo protector de NH₂,
con una amina de fórmula (G): H-NR₄'R₅' (G)

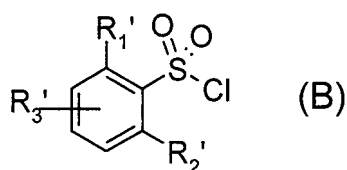
en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados en la reivindicación 1 para R₄ y R₅ en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,

en presencia de un disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de 90 a 150°C en un tubo sellado con microondas.

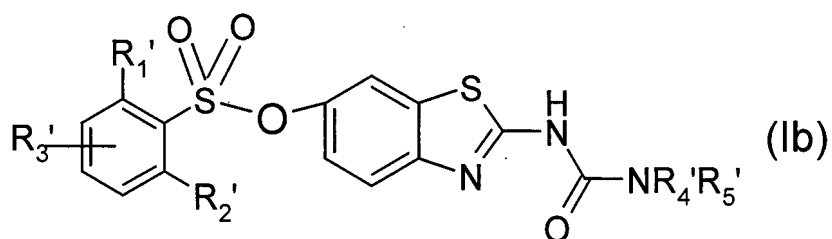
para obtener un compuesto de fórmula (F):



en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente,
compuesto de fórmula F que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (B):



en el que R₁', R₂' y R₃' tienen los significados indicados en la reivindicación 1 respectivamente para R₁, R₂ y R₃ en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C, para obtener un producto de fórmula (Ib):



en la que R1', R2', R3', R4' y R5' tienen los significados indicados anteriormente,

productos de fórmulas (Ib) así obtenidos que pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa S y que, para obtener estos u otros productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- a) una reacción de esterificación de la función ácido,
- b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,
- c) una reacción de reducción de la función carboxilo libre o esterificado en función alcohol,
- d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o también de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar funciones reactivas protegidas,
- f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
- g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

8- Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este producto o un profármaco de este producto y un soporte aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1

SOLICITUD DE:☐ Conversión.☒ División☐ Fusión☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE
(71)**Nombre:** AVENTIS PHARMA S.A.
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia**Dirección:** 20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia**Domicilio:** Antony,
Francia**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70**E-mail:** clientes@cavelier.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre:** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**Dirección:** Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11 **Fax:** 217 92 11**E-mail:** cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P. 23.555

4

CONVERSIÓNExpediente No: _____
De: _____
A: _____

5

DIVISIÓNExpediente No: 08.029.983
No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓNExpediente No: _____
Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 12-0027343**Fecha:** 20 de marzo de 2012

8

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$590.000.00
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☐ Copia de la Solicitud Divisional.

9

NOMBRE:LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**FIRMA :**Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.029.983. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 100 notificado por fijación en lista del 05 de enero de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 26 de marzo de 2008 y la prioridad que allí se reivindica del 27 de septiembre de 2005.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.029.983.

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

marques de fabrique, de service, noms
commerciaux, enseignes, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, de servicio, nombres
commerciaux, enseignes, lemas commerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR



LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Certifie que la présente certification de signature
a été effectuée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation

AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

por el presente nombramos a **Richard PERDOMO CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

par cet instrument désigne à **GERMAN CAVELIER**, tpa. 832; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; et **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, tpa. 23555; domiciliés à Bogotá, Colombie, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentation moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorisons (ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms commerciaux enseignes, et dénominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officiels ou personnes sans mandat.

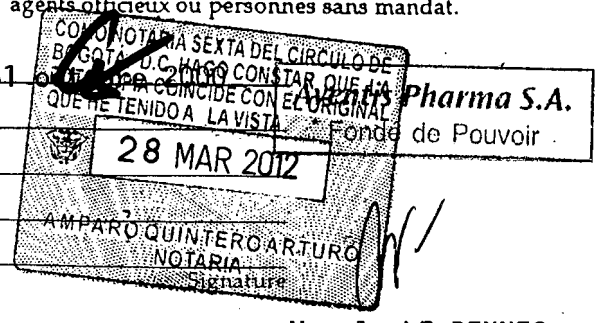
Je soussigné M^{re} **Herwi POMMERY**
Notaire à Paris
Certifie matériellement
la signature de
Madame Magali LE PENNEC

Signé le/Dado y firmado hoy 31

à/en Antony

Apposée sur le présent document

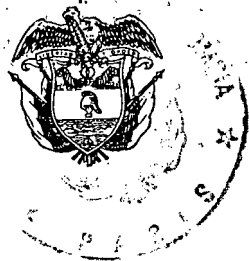
AVENTIS PHARMA S.A.
Firma



© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-6 (MINUTA N° 12.1.1.3.2.f)

Magali LE PENNEC





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada** de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

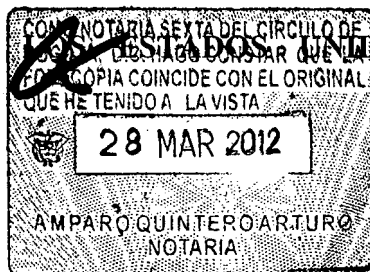
El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE AMERICA).



Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANÇES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 12 A 10-21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): *Richard Bequena*

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010



Traducción Oficial No. *264/00*
JEAN - JACQUES H. TURPIN
 Traductor e Intérprete Oficial
 FRANCES - ESPAÑOL
 Res. Minjusticia No. 2680/91

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

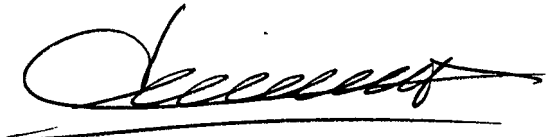
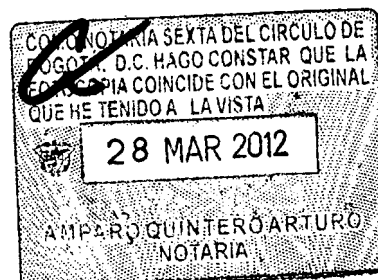
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Traducción Oficial No. **264/00**
JEAN - JACQUES H. TURPIN
 Traductor e Intérprete Oficial
 FRANCES - ESPAÑOL
 Res. Minjusticia No. 2680/91

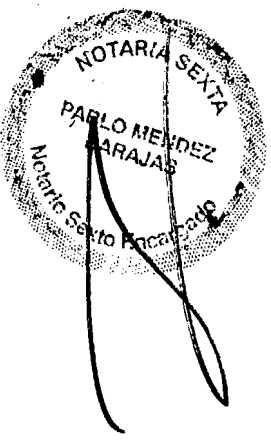
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

Jean Jacques H. Torpin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 15 DIC. 2000



SE
FILIACIONE. RECOR
2000 DIC 18 15 DIC 2000
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

EX-OT-
495153
Jean Jacques H. Torpin

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA. D.C. HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIDO A LA VISTA

28 MAR 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CUYA
BO
LAS

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

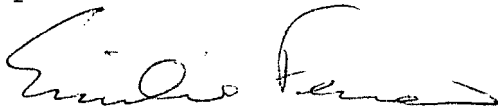


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

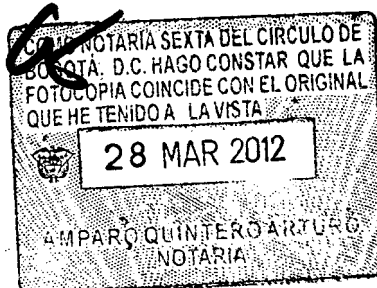
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C.

09 NOV. 2000

Año MI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente,

German
Cavelier y Emilio
Ferreiro

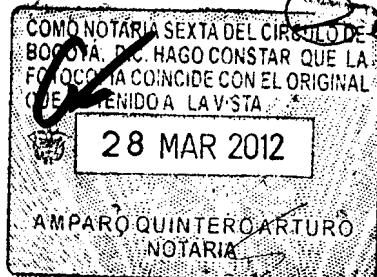
quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

2.877.924 Bta
cc # 438.019.45 a g.

y la(s) Libreta(s) Militar(es):

TP # 832
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **AVENTIS PHARMA S.A.**

Poder conferido el : 31/10/2000

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

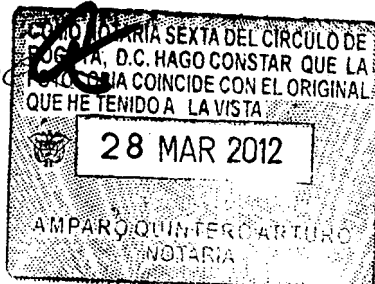
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mi AMPARO GUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) *Emilio Fenero*
William y la Alegría
Correa de Ruiz
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 31456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(n) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fenero
CC 438019 TP 31929
CC 31456344 TP 23555



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 HE TENIDO A LA VISTA
28 MAR 2012
 AMPARO GUINTERO ARTURO
 NOTARIA

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION ET POUVOIR

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Constata que la présente certification de signature

a été effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation



AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

por el presente nombro Richard POUQUET, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

par cet instrument désigne à GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; et LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliés à Bogota, Colombie, Carrera 4ª N° 72-35, conformément au paragraphe 1 de l'Article 543 du Code de Commerce, le premier comme principal et les autres comme suppléants, dans leur ordre, comme (mes) (nos) représentants dans toutes les affaires concernant la propriété industrielle ayant la faculté de recevoir les notifications et de nommer des mandataires judiciaires ou extrajudiciaires. Le premier représentant suppléant remplacera le principal en cas d'absence ou d'empêchement temporaire ou définitif de celui-ci. La même règle sera appliquée quand il faudra que le deuxième représentant suppléant remplace le premier, ou le troisième au deuxième. Dans ces cas, le représentant principal, ou le premier ou le deuxième suppléant dans leur cas, ou les deux, déclareront leur intention de ne pas exercer la représentation moyennant déclaration par devant Notaire Public en Colombie, ou par devant Notaire ou tout autre Fonctionnaire Public ou Consul de la Colombie à l'étranger; et s'il s'agissait d'empêchement, avec le certificat respectif. Si un des nommés venait à manquer définitivement, le suivant prendra sa place. Quand l'absence ou l'empêchement du représentant principal, ou de son premier ou second suppléant dans leur cas, aura cessé, ils pourront exercer leur représentation dans leur ordre, l'un ou les autres, suivant le cas, l'assumant par le seul fait de l'exercer, cessant à ce moment-là l'exercice de la représentation par le premier, deuxième ou troisième suppléant dans leur cas.

Par ailleurs je (nous) octroi (octroyons) pouvoir aux avocats ci-avant mentionnés pour obtenir la protection de ma (notre) propriété industrielle et contre la concurrence déloyale; à cet effet, autorisons (ons) les dits fondés de pouvoir à me (nous) représenter devant toutes entités ou personnes, avec ou sans juridiction; particulièrement devant celles de l'ordre administratif, contentieux-administratif et judiciaire, ainsi que devant les Tribunaux d'Arbitrage, pour tout ce qui concerne les affaires suivantes: a) l'obtention de brevets d'invention, modèles d'utilité, dessins industriels; le dépôt de marques de fabrique, collectives, defensives, de service, slogans, noms commerciaux, enseignes, et denominations d'origine; leur renouvellement, transfert, changement de nom ou domicile, radiation volontaire, et l'enregistrement des contrats de licence; b) les actions de concurrence déloyale, protection du consommateur, opposition, radiation administrative ou judiciaire, annulation, contrefaçon, licences, la tutelle, protection des secrets industriels, et les procès civils, pénaux, administratifs ou contentieux-administratifs ayant trait à ces droits; actions et procès établis par moi (nous) ou contre moi (nous); et c) afin que pour toutes les questions mentionnées ci-dessus, ils puissent substituer ce pouvoir, transiger, concilier, admettre les faits du procès, renoncer, et ratifier les actes des agents officiels ou personnes sans mandat.

Je soussigné M^{re} HELE Pommery

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

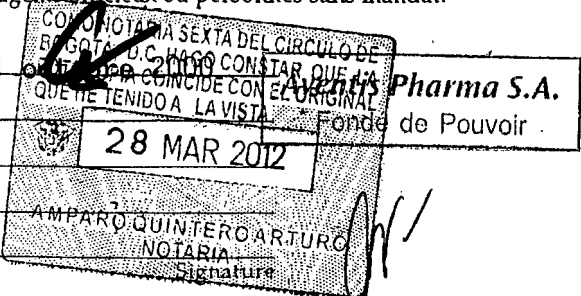
Signé le/Dado y firmado hoy 31

à/en Antony

Apposée sur le présent document

AVENTIS PHARMA S.A.

Firma



Magali LE PENNEC

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
ONOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 MAR 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada** de la citada compañía otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

RECEIVED
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS
2000 NOV 30
15 10 00

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE AMERICA).



Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOES - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 DEC 12 A 18-21
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
608553
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): *Richard Baquena*

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.



Traducción Oficial No. *264/00*
JEAN - JACQUES H. TURPIN
 Traductor e Intérprete Oficial
 FRANCES - ESPAÑOL
 Res. Ministerio No. 2680/91

ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en Paris, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

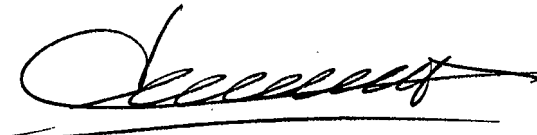
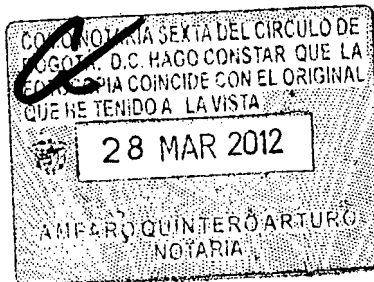
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

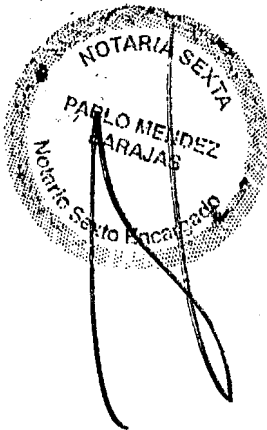
Traducción Oficial No. 264/00
 JEAN - JACQUES H. TURPIN
 Traductor e Intérprete Oficial
 FRANCES - ESPAÑOL
 Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

Jean Jacques H. Torpin.
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



NOTARIA SEXTA
BOGOTA
18 DIC 2000
OFICINA DE NOTARIAS
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA
BOGOTA
28 MAR 2012
OFICINA DE NOTARIAS
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA. D.C. HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIENDO A LA VISTA

28 MAR 2012

AMPARO QUINTERO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

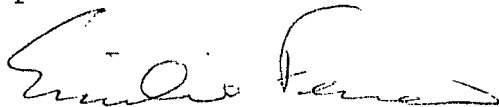


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

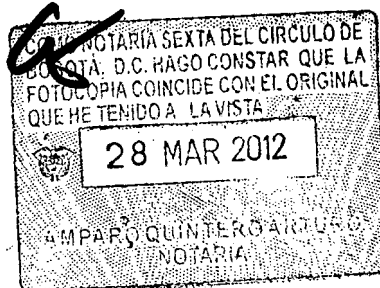
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

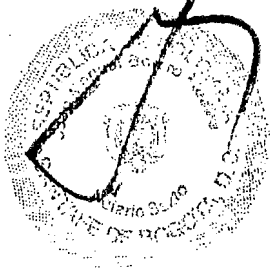
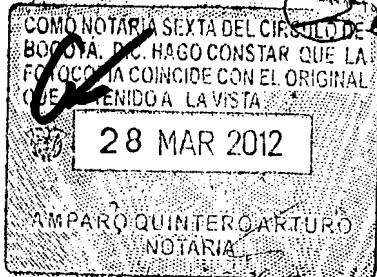
Santafé de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000
Año Mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente, German
Cavelier y Quintio
Ferreiro

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. +2.877.924 Bta
cc # 438.019.45 a g.

y la(s) Libreta(s) Militar(es): TP # 832.
TP # 31.929

donde(iliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el : 31/10/2000

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

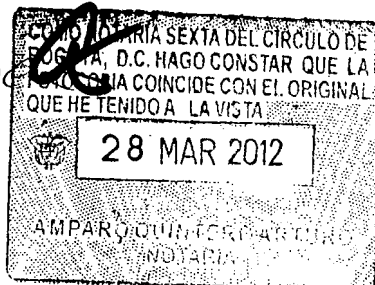
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

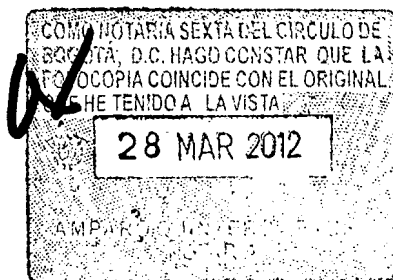
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Compareció(eron) *Esmeralda Femenías*
Williamson y la Alameda
Caracas de Paris
 Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 37929
CC 35456341 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(n) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Esmeralda Femenías
Luz Clementina López



DERIVADOS NUEVOS DE BENCIMIDAZOLES, SU PROCESO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención se refiere a derivados nuevos de bencimidazoles y benzotiazoles, su proceso de preparación, los intermedios nuevos obtenidos, su aplicación como medicamentos, las composiciones farmacéuticas que los contienen y la utilización nueva de dichos derivados de bencimidazoles y benzotiazoles.

La presente invención se refiere más particularmente a derivados nuevos ésteres sulfónicos de bencimidazoles y benzotiazoles.

La presente invención tiene por objeto derivados nuevos dotados de efectos inhibidores sobre proteínas quinasas. Los productos según la presente invención pueden utilizarse de este modo para la prevención o el tratamiento de enfermedades que pueden ser moduladas por la inhibición de proteínas quinasas.

Los productos según la presente invención presentan principalmente una actividad anticancerígena, mediante la modulación de la actividad de proteínas, en particular de quinasas.

La presente invención se refiere de esta manera a la utilización de estos derivados como agentes de inhibición de las quinasas y, más particularmente, como agentes anticancerígenos.

La presente invención también se refiere a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del ser humano.

Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia son compuestos citotóxicos que plantean problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos utilizados actúen selectivamente sobre las células cancerígenas, con exclusión de las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia puede consistir, por lo tanto, en la utilización de medicamentos que actúen sobre rutas metabólicas o sobre elementos constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células cancerígenas, y que no se expresen, o se expresen minoritariamente en las células sanas.

Dichas proteínas quinasas pertenecen principalmente al grupo siguiente: AuroraA, AuroraB, los miembros de la familia de las CDK (CDK1,2,4,5,7,9), RON, Tie2, los miembros de la familia de los VEGFR (VEGFR1 o flt-1, VEGFR2 o KDR o

flk-1, VEGFR3), FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET así como los mutantes de la proteína MET, EGFR, Fak, IGF-1R, y PDGFR.

Se cita más particularmente la proteína quinasa MET.

Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxilo de restos específicos de proteínas, tales como restos tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas: de esta manera, las proteínas quinasas pueden jugar un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, proliferación celular, adhesión y motilidad celulares, diferenciación celular o la supervivencia celular, jugando determinadas proteínas quinasas una función central en la iniciación, desarrollo y terminación del ciclo celular.

Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, determinados procesos representan dianas atractivas para tratar determinadas enfermedades. Como ejemplo, se puede citar principalmente la angiogénesis y el control del ciclo celular así como el de la proliferación celular, en los cuales las proteínas quinasas pueden jugar un papel esencial. Estos procesos son esenciales para el crecimiento de los tumores sólidos así como para otras enfermedades: principalmente las moléculas inhibitoras de dichas quinasas son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en los cánceres, y pueden intervenir en la prevención, regulación o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer o también la apoptosis neuronal.

La angiogénesis es el proceso en el que se forman vasos sanguíneos nuevos a partir de vasos ya existentes. En caso de necesidad, el sistema vascular tiene el potencial de generar una red de vasos nuevos con el fin de mantener el funcionamiento correcto de los tejidos y órganos.

La angiogénesis es un proceso complejo en varias etapas que incluyen activación, migración, proliferación y supervivencia de células endoteliales.

En el adulto, la angiogénesis está bastante limitada, y sólo aparece en los procesos de reparación después de una herida o de vascularización del endometrio (Merenmies y al., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10, 1997). La angiogénesis no controlada se encuentra en cambio en determinadas patologías tales como retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular o cánceres (tumores sólidos) (Folkman, Nature Med., 1, 27-31, 1995).

Las proteínas quinasas para las que se puede demostrar una implicación en los procesos de angiogénesis incluyen tres miembros de la familia de los receptores con tirosina quinasa de los factores de crecimiento (tirosina quinasa del receptor de factor de crecimiento): VEGF-R2 (receptor 2 del factor de crecimiento del
5 endotelio vascular) denominado también KDR, FLK-1 (receptor con dominio quinasa insertado), FGF-R (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y TEK (denominado también Tie-2).

Junto con otros sistemas, los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) transmiten las señales implicadas en la migración,
10 proliferación y supervivencia de las células endoteliales. La familia VEGFR incluye VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) y VEGFR3 (Flt4).

El receptor VEGF-R2, que se expresa únicamente en las células endoteliales, se une al factor de crecimiento angiogénico VEGF, y ejerce de esta manera de mediador de una señal de transducción mediante la activación de su
15 dominio quinasa intracelular. De esta manera, la inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de angiogénesis en presencia de VEGF exógeno (Strawn y al., Cancer Research, 56, 3540-3545, 1996), proceso que se demuestra principalmente mediante mutantes de VEGF-R2 (Millauer y al., Cancer Research, 56, 1615-1620, 1996). El receptor VEGF-R2 no parece tener
20 ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica de VEGF. De esta manera, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa de VEGF-R2 debería mostrar poca toxicidad.

Además de este papel fundamental en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la
25 supervivencia de las células tumorales después de quimioterapia y de radioterapia, subrayando la sinergia potencial de los inhibidores de KDR con otros agentes (Lee C.G., Heijn M. y al., (2000), Cancer Research, 60 (19), 5565-70).

De esta manera, los inhibidores de la angiogénesis podrían utilizarse en primera línea contra la emergencia o re-crecimiento de tumores malignos.

30 La inhibición o la regulación de VEGFR-2 (KDR) constituye, por lo tanto, un mecanismo nuevo de acción potente para el tratamiento de un gran número de tumores sólidos

Entre las quinasas para las cuales se investiga una modulación de la actividad, se pueden citar las quinasas dependientes de ciclinas así como Aurora-
35 2 (o Aurora-A).

La progresión del ciclo celular está dirigida frecuentemente por las quinasas dependientes de ciclina (CDK) que se activan por interacción con proteínas que pertenecen a la familia de las ciclinas, activación que termina por la fosforilación de sustratos y finalmente por la división celular. Además, los inhibidores

5 endógenos de las CDK que se activan (familia de INK4 y de KIP/CIP) regulan de manera negativa la actividad de las CDK. El crecimiento de las células normales se debe a un equilibrio entre los activadores de las CDK (las ciclinas) y los inhibidores endógenos de las CDK. Se ha descrito en numerosos tipos de cánceres, la expresión o la actividad aberrante de varios de estos reguladores del

10 ciclo celular.

La ciclina E activa la quinasa CDK2 que actúa entonces para fosforilar la proteína pRb (proteína del retinoblastoma) lo que resulta en una acción en la división celular irreversible y una transición hacia la fase S (PL Toogood, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6) ; 487-498. La quinasa CDK2 y también CDK3 son

15 necesarias para la progresión en la fase G1 y la entrada en la fase S. Durante la formación del complejo con la ciclina E, mantienen la hiperfosforilación de pRb para facilitar la progresión de la fase G1 a la fase S. En los complejos con la Ciclina A, CDK2 juega un papel en la inactivación de E2F y es necesaria para la realización de la fase S (TD. Davies y al. (2001) Structure 9, 389-3).

20 El complejo CDK1/ciclina B regula la progresión del ciclo celular entre la fase G2 y la fase M. La regulación negativa del complejo CDK1/Ciclina B impide a las células normales entrar en la fase S hasta que la fase G2 se haya producido correctamente y completamente. (K.K. Roy y E.A. Sausville Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1669-1687).

25 Existe un nivel de regulación de la actividad de las CDK. Los activadores de quinasas dependientes de ciclina (CAK) tienen una acción positiva de regulación de las CDK. CAK fosforila las CDK en el resto treonina para rendir la enzima diana totalmente activa.

La presencia de defectos en las moléculas que intervienen en el ciclo

30 celular supone la activación de las CDK y la progresión del ciclo, siendo normal querer inhibir la actividad de las enzimas CDK para bloquear el crecimiento celular de las células cancerígenas.

En levaduras y en drosophila, se han identificado numerosas proteínas implicadas en la segregación de los cromosomas y en la formación del huso. La

35 desorganización de estas proteínas conduce a la no segregación de los cromosomas y a husos monopolares o desorganizados. Entre estas proteínas,

determinadas quinasas, como Aurora y Ipl1, que provienen respectivamente de *Drosophila* y de *S. cerevisiae*, son necesarias para la segregación de los cromosomas y la separación del centrosoma. Un análogo humano de Ipl1 de levadura se ha clonado y caracterizado recientemente por diferentes laboratorios.

5 Esta quinasa, denominada aurora2, STK15 o BTAK pertenece a la familia de las quinasas de serina/treonina. Bischoff y al. han demostrado que Aurora2 es un oncogén, y que está amplificado en los cánceres colorrectales humanos (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Ésta también se ha ejemplificado en los cánceres que implican tumores epiteliales tales como cáncer de mama.

10 La presente invención se refiere también a moléculas que inhiben la actividad tirosina quinasa de diferentes quinasas y más particularmente que inhiben la actividad de MET.

En la parte farmacológica siguiente, se muestra en los ensayos bioquímicos y en líneas celulares, que los productos de la presente solicitud inhiben
15 principalmente la actividad de autofosforilación de MET y la proliferación de las células.

MET, o Receptor del Factor de Crecimiento de Hepatocitos, es un receptor con actividad tirosina quinasa que se expresa en particular en las células epiteliales y endoteliales. El HGF, Factor de Crecimiento de Hepatocitos, está
20 descrito como el ligando específico de MET. HGF es secretado por las células mesenquimales y activa el receptor MET que se homodimeriza. Como consecuencia, el receptor se autofosforila en las tirosinas del dominio catalítico Y1230, Y1234 y Y1235.

La estimulación de MET por HGF induce la proliferación, scattering (o
25 dispersión), motilidad celular, resistencia a apoptosis, invasión y angiogénesis.

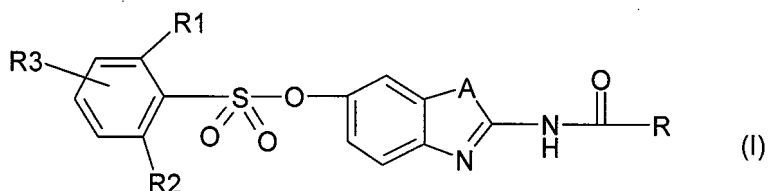
MET de la misma manera que HGF, se encuentra sobreexpresado en numerosos tumores humanos y en una gran variedad de cánceres. MET también se encuentra amplificado en tumores gástricos y glioblastomas. También se han descrito numerosas mutaciones puntuales del gen de MET en tumores, en
30 particular en el dominio quinasa aunque también en el dominio yuxtamembrana y el dominio SEMA. La sobreexpresión, amplificación o las mutaciones provocan la activación constitutiva del receptor y una desregulación de sus funciones.

La presente invención se refiere de esta manera a inhibidores nuevos de proteínas quinasas tales como las definidas anteriormente, que tienen
35 principalmente una actividad antiproliferativa.

La presente invención se refiere de esta manera principalmente a inhibidores nuevos de proteínas quinasas tales como las definidas anteriormente, que pueden utilizarse para un tratamiento antiproliferativo y antimetastático principalmente en oncología.

- 5 La presente invención también se refiere a inhibidores nuevos de proteínas quinasas tales como las definidas anteriormente, que pueden utilizarse para un tratamiento antiangiogénico, principalmente en oncología.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I):



- 10 en la que:

A representa NH o S;

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno, radical NH₂, átomos de halógeno y radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

- 15 y R3 representa un átomo de hidrógeno o se elige entre los valores de R1 y R2,

entendiéndose que al menos uno de R1, R2 y R3 no representa hidrógeno, R representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical fenilo, heteroarilo, NR₆R₇ o heterocicloalquilo estando éstos sustituidos opcionalmente,
- un radical alcoxi, O-fenilo o O-CH₂-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente,
- o el radical NR₄R₅ en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR₆R₇, fenilo sustituido opcionalmente, feniloNR₆R₇ y CONR₆R₇ con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s)

entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente; o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente,

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

estando todos los radicales heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo anteriores sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, CH₂- heterocicloalquilo, CH₂-fenilo y CO-fenilo, tales que entre estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂; NHalk y N(alk)₂,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene de esta manera por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que A, R1, R2 y R3 representan los valores definidos anteriormente y R representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical piridilo, NR₆R₇ o heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente,
- un radical alcoxi,
- o el radical NR₄R₅ en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo; alcoxi; piridilo; heterocicloalquilo; NR₆R₇; fenilo; fenilo-NR₆R₇ y CONR₆R₇ con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, radical alquilo, o radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno

- al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente; o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente,
- comprendiendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones,
- estando todos los radicales heterocicloalquilo y fenilo anteriores sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, CH₂-pirrolidinilo, CH₂-fenilo y CO-fenilo, en los que los radicales alquilo, pirrolidinilo y fenilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂; NHalk y N(alk)₂,
- comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
- estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).
- La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que
- A representa NH o S;
 - R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno y R3 representa un átomo de hidrógeno que se elige entre los valores de R1 y R2,
 - R representa el radical NR₄R₅ en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, y NR₆R₇ con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan hidrógeno o alquilo o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios

heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente; o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes
 5 elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

- comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras
 10 posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) y en el texto a continuación:

- el término radical alquilo designa radicales lineales y, llegado el caso
 15 ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y también heptilo, octilo, nonilo y decilo así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono y más especialmente los radicales alquilo que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

20 - el término radical alcoxi designa los radicales lineales y llegado el caso ramificados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior;

25 - el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferentemente el átomo de cloro, bromo o flúor.

El o los radicales carboxilo de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados con grupos diversos conocidos por el experto en la técnica entre los que se pueden citar, por ejemplo:

30 -entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroxi-metil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína,
 35 lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,

- entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcoxi-carbonilo, tal como, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales alquilo con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de
5 halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo, como por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético,
10 trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos, tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos,
15 tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones
20 en el espacio, tal como ocurre en particular en los ciclohexanos monosustituídos, cuyos sustituyentes pueden estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre dobles enlaces o sobre ciclos, que
25 suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados aquí anteriormente.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) en la que:

30 R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y los radicales alquilo y R3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor,

eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales,

35 comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5 La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) en la que:

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y el radical metilo y R3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o CF₃, eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos

10 radicales,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

15

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) en la que:

R representa el radical NR₄R₅ en el que R₄ y R₅ son tales que uno de R₄ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₄ y R₅ representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, y NR₆R₇ con R₆ y R₇, idénticos o diferentes, que representan hidrógeno o alquilo o bien R₆ y R₇ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

20

25

eligiéndose los radicales A, R₁, R₂ y R₃ entre los valores definidos para estos radicales,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

30

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

35

Los radicales cíclicos que pueden formar de una parte R4 y R5 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los indicados anteriormente para los sustituyentes
5 opcionales de los radicales heterocicloalquilo, es decir, uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, CH₂- heterocicloalquilo, CH₂-fenilo y CO-fenilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales
10 elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂; NHalk y N(alk)₂,

Los radicales cíclicos que pueden formar de una parte R4 y R5 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están sustituidos opcionalmente con uno o varios
15 radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi, CH₂-pirrolidinilo, CH₂-fenilo y fenilo, en los que los radicales alquilo, pirrolidinilo y fenilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, oxo y alcoxi.

20 Cuando R tal como se ha definido anteriormente representa el radical NR₄R₅ y este radical no está en forma cíclica, la presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en los que R₄ y R₅ son tales que uno de R₄ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₄ y R₅ representa un radical
25 cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo; alcoxi; piridilo; heterocicloalquilo; NR₆R₇; fenilo; fenilo-NR₆R₇ y CONR₆R₇, tales como se han definido anteriormente o se definen posteriormente.

Los radicales heterocicloalquilo tales como se han definido anteriormente
30 representan principalmente los radicales azepanilo, morfolinilo y pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente, tales como se han definido anteriormente o se definen posteriormente.

Los radicales heteroarilo representan principalmente el radical piridilo

Cuando NR₄R₅ o NR₆R₇ forma un ciclo como se ha definido
35 anteriormente, dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, morfolino o piperacinilo,

estando estos radicales ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica posteriormente: por ejemplo con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi y fenilo, estando los radicales alquilo o fenilo
 5 ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

El ciclo NR4R5 o NR6R7 puede, más particularmente, elegirse entre los radicales pirrolidinilo, morfolino o piperacinilo sustituidos opcionalmente en el
 10 segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo o fenilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que A, R1, R2 y R3
 15 representan los valores definidos anteriormente y R representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical piridilo, morfolinilo o piperidilo sustituido opcionalmente con CO-fenilo con fenilo sustituido opcionalmente,
- un radical alcoxi,
- 20 - o el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo; alcoxi; piridilo; NHalk; N(alk)2; Nalkfenilo; azepanilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo; CO-piperacinilo; fenilo; fenilo sustituido con
 25 morfolinilo, N(alk)2 o piperacinilo;
- o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo;

estando todos los radicales pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo anteriores
 30 sustituidos opcionalmente con 1 ó 2 CH3, CH2-pirrolidinilo CH2-fenilo o CO-fenilo; estando todos los radicales pirrolidinilo anteriores sustituidos opcionalmente con oxo,

estando todos los radicales fenilo anteriores sustituidos ellos mismos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los
 35 átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) en la que:

- R representa el radical NHalquilo con alquilo que comprende de 1 a 2 átomos de carbono sustituido con un radical alcoxi o morfolino,
- eligiéndose los radicales A, R1, R2 y R3 entre los valores definidos para estos radicales,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) en los que A representa NH, eligiéndose los radicales R1, R2, R3 y R entre todos los valores definidos para estos radicales anteriormente o que se definen posteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en los que A representa S, eligiéndose los radicales R1, R2, R3 y R entre todos los valores definidos para estos radicales anteriormente o que se definen posteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R1 y R2 idénticos o diferentes representan un átomo de cloro o un radical metilo, eligiéndose los radicales R3, A y R entre los valores definidos anteriormente para estos radicales.

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R1 y R2 representan los dos un átomo de cloro, eligiéndose los radicales R3, A y R entre los valores definidos anteriormente para estos radicales.

- 5 La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R1 y R2 representan los dos un átomo de flúor y R representa el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical alquilo sustituido tal como se ha definido
10 anteriormente, eligiéndose los radicales R3 y A entre los valores definidos anteriormente para estos radicales.

La presente invención tiene muy especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes:

- 15 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(3-morfolina-4-ilpropil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(2-pirrolidina-1-ilet)il]carbamoil}amino)-
20 1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(3-pirrolidina-1-ilpropil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-metilpiperacina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(1-metilpirrolidina-2-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(2,6-dimetilpiperidina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
30 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(2-piperidina-1-ilet)il]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(2-oxopirrolidina-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
35 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(4-bencilpiperacina-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(4-metilpiperacina-1-il)propil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-azepán-1-iletil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de
10 fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

15 - 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

- 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

20 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolina-4-iletil)carbamoil]amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolina-4-iletil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

25 - 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolina-4-iletil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

30 La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

35 - 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-{{(2-metoxietil)carbamoil}amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil}amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{[2-(4-bencilpiperacín-1-il)etil]carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{(3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 10 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{(3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{[2-(4-metilpiperacín-1-il)etil]carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 15 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{(2-azepán-1-iletíl)carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 20 benzotiazol-6-ilo
- así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).
- La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a las fórmulas
- 25 siguientes:
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{(2-metoxietil)carbamoil}amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-{{(2-metoxietil)carbamoil}amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 30 - 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-{{(2-metoxietil)carbamoil}amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil}amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{{[2-(4-bencilpiperacín-1-il)etil]carbamoil}amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 35

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-morfolin-4-ilpropil] carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-pirrolidin-1-ilpropil] carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(dimetilamino)propil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a las fórmulas

15 siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[3(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

20 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-morfolin-4-ilpropil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

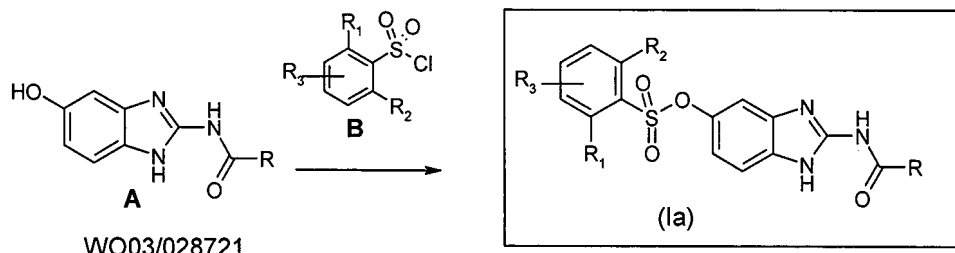
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-pirrolidin-1-ilpropil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

25 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dicho producto de fórmula (I).

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

30 Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse según los procesos descritos en los esquemas 1 y 2 siguientes.

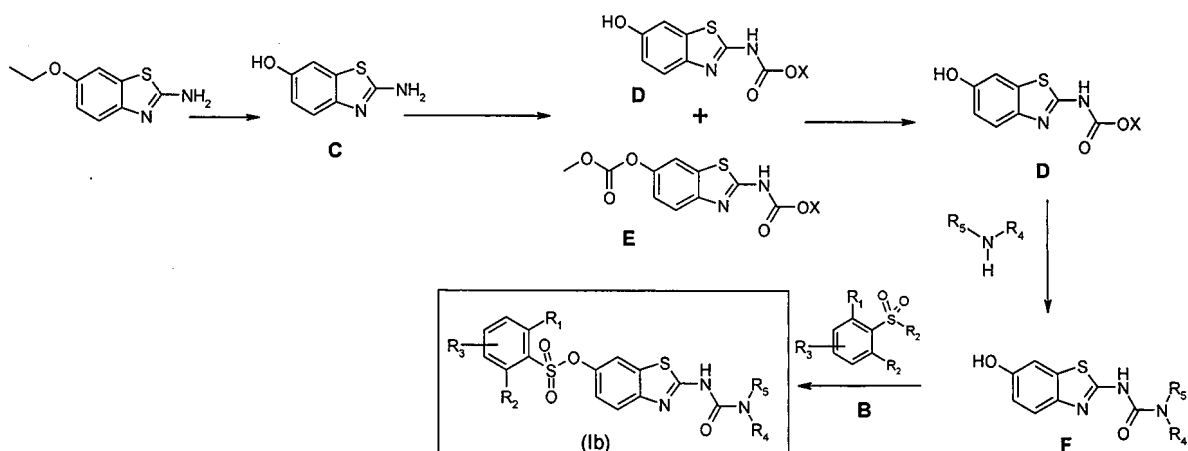
Esquema 1



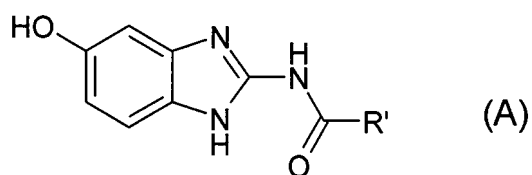
WO03/028721

5

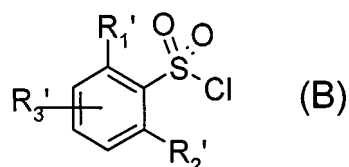
Esquema 2



La presente invención también tiene por objeto un proceso, según el
esquema 1 anterior, para preparar los productos de fórmula (I) tales como se han
10 definido anteriormente caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de
fórmula (A):

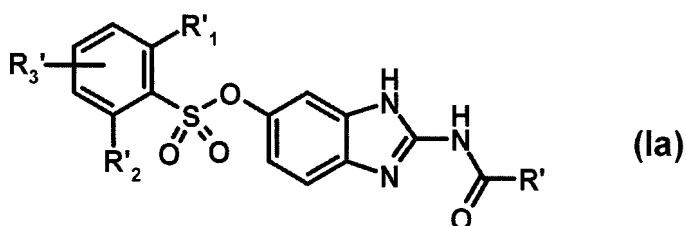


en el que R' tiene el significado indicado anteriormente para R en la que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,
15 con un compuesto de fórmula (B):



en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente respectivamente para R1, R2 y R3 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,

para obtener un producto de fórmula (Ia):



en la que R1', R2', R3' y R' tienen los significados indicados anteriormente,

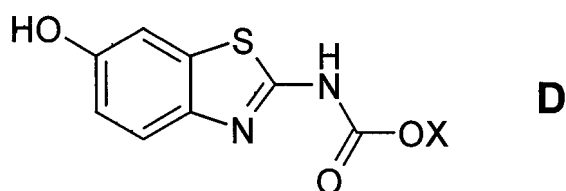
productos de fórmulas (Ia) así obtenidos que pueden ser los productos de
 5 fórmula (I) en los que A representa NH y que, para obtener estos u otros productos
 de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a una o varias de
 las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- a) una reacción de esterificación de la función ácido,
- b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,
- 10 c) una reacción de reducción de la función carboxilo libre o esterificado en
 función alcohol,
- d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o
 también de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar
 15 las funciones reactivas protegidas,
- f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una
 base para obtener la sal correspondiente,
- g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos
 desdoblados,
- 20 estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas
 isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Los compuestos de la presente invención de fórmula general (Ia) pueden
 prepararse de esta manera por reacción entre bencimidazoles de fórmula general
 (A) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) en presencia de una base tal como
 25 hidróxido de sodio acuoso.

Los derivados bencimidazoles de fórmula general (A) pueden prepararse
 principalmente como se describe en la patente WO03028721A2.

La presente invención también tiene por objeto un proceso, según el
 esquema 2 anterior, para preparar los productos de fórmula (I) tales como se han
 30 definido anteriormente: caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de
 fórmula (D):

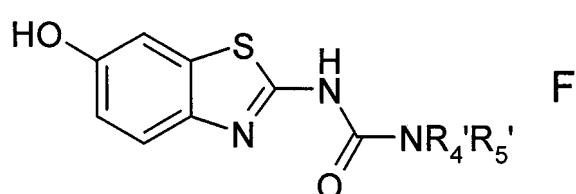


en el que COOX representa un grupo protector de NH₂,

con una amina de fórmula (G):H-NR₄'R₅' (G)

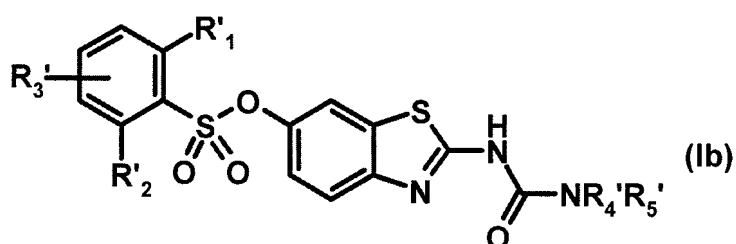
en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente para R₄

5 y R₅ en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,
para obtener un compuesto de fórmula (F):



en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente,

10 compuesto de fórmula F que se hace reaccionar con el compuesto de
fórmula (B) tal como se ha definido anteriormente
para obtener un producto de fórmula (Ib):



en la que R₁', R₂', R₃', R₄' y R₅' tienen los significados indicados

15 anteriormente,

productos de fórmulas (Ib) así obtenidos que pueden ser los productos de
fórmula (I) en los que A representa S y que, para obtener estos u otros productos
de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a una o varias de
las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- 20 a) una reacción de esterificación de la función ácido,
b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,
c) una reacción de reducción de la función carboxilo libre o esterificado en
función alcohol,
d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o
- 25 también de la función hidroxilo en función alcoxi,

e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,

f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,

5 g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

En el esquema 2 anterior, los compuestos de fórmula general (Ib) pueden prepararse a partir de 6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (compuesto comercial).

El 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol (C) puede obtenerse por degradación de 6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-amina, en medio ácido preferiblemente en una mezcla ácido acético/ácido bromhídrico acuoso.

Los derivados ésteres del ácido (6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-carbámico, es decir, los carbamatos de fórmula general (D) pueden obtenerse, después de tratamiento con una disolución acuosa de hidróxido de potasio, de una mezcla de derivados ésteres del ácido 2-metoxycarbonilamino-benzotiazol-6-il-carbónico (E) y de derivados ésteres del ácido (6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-carbámico (D), después de mezclar los derivados de fórmula general (E) y (D).

20 La mezcla de los compuestos (E) y (D) puede obtenerse por reacción de un cloroformiato de alquilo en presencia de una base tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C.

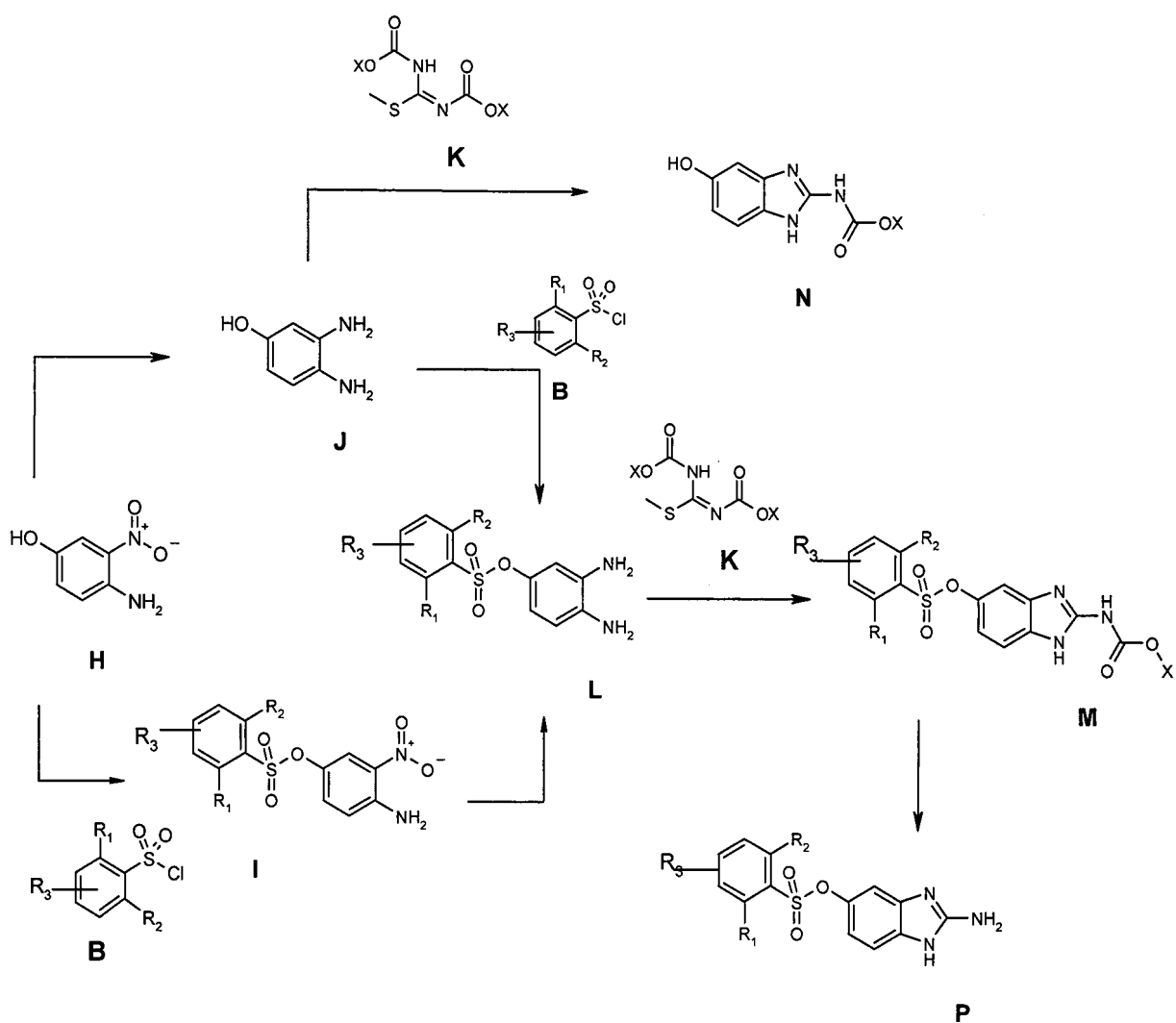
Los compuestos de fórmula general (F) se obtienen por reacción entre el derivado carbámico de fórmula general (D) y una amina (R'') tal como se ha definido en la fórmula general (I)) en presencia de un disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de 90 a 150°C en un tubo sellado con microondas.

Los sulfono-ésteres de fórmula (Ib) se obtienen por reacción entre los compuestos de fórmula general (F) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) (R1, R2, R3 tales como se han definido en la fórmula general (I) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención también pueden prepararse según los procesos descritos en los esquemas 1a y 2a siguientes.

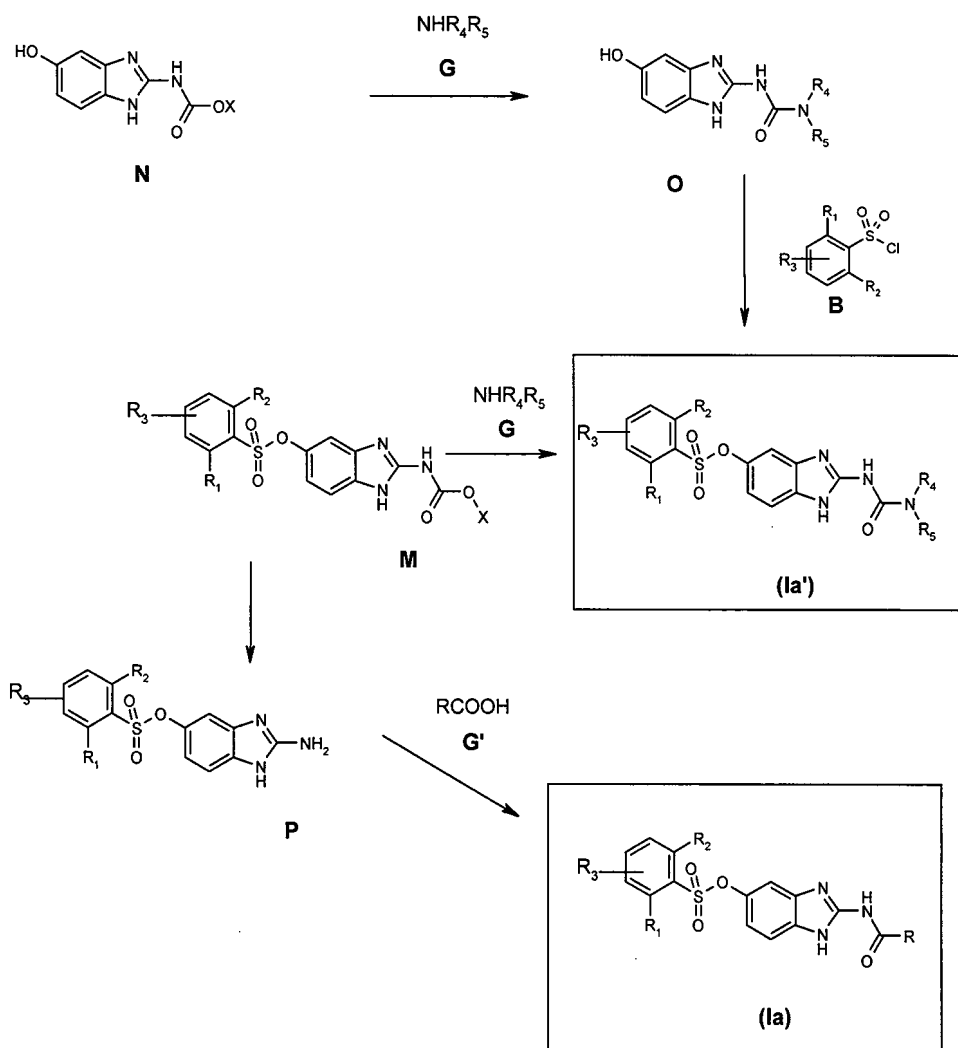
35 El esquema 1a está dividido más adelante en dos partes Esquema 1aa y Esquema 1ab para una mayor claridad en su presentación

Esquema 1aa



Esquema 1ab

24



CAVELIER

ABOGADOS
25

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

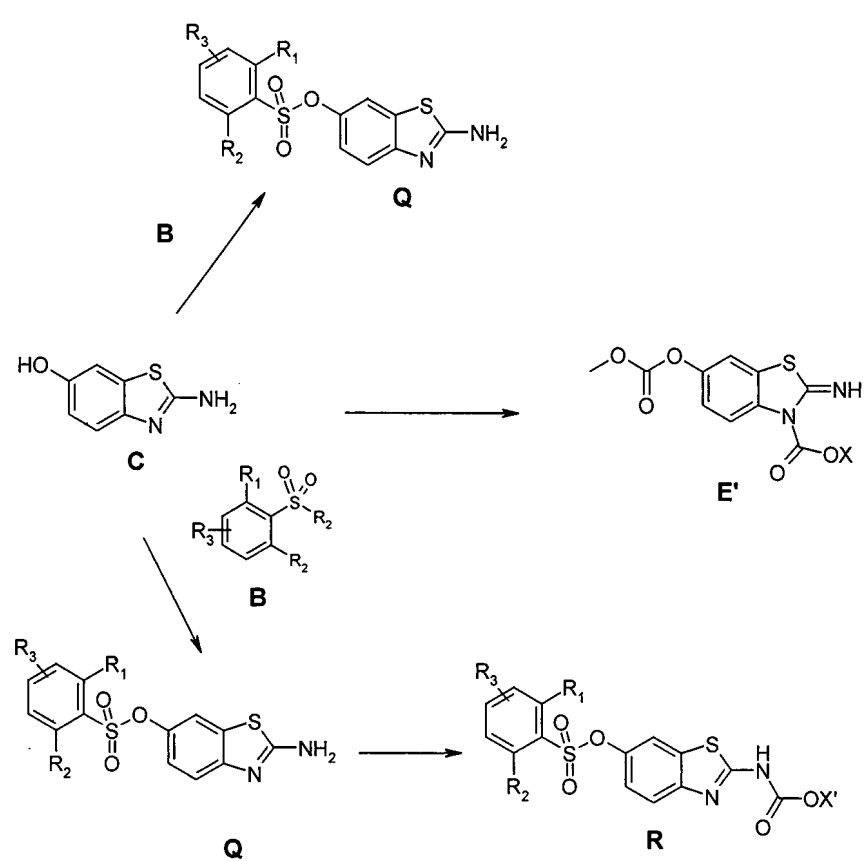
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

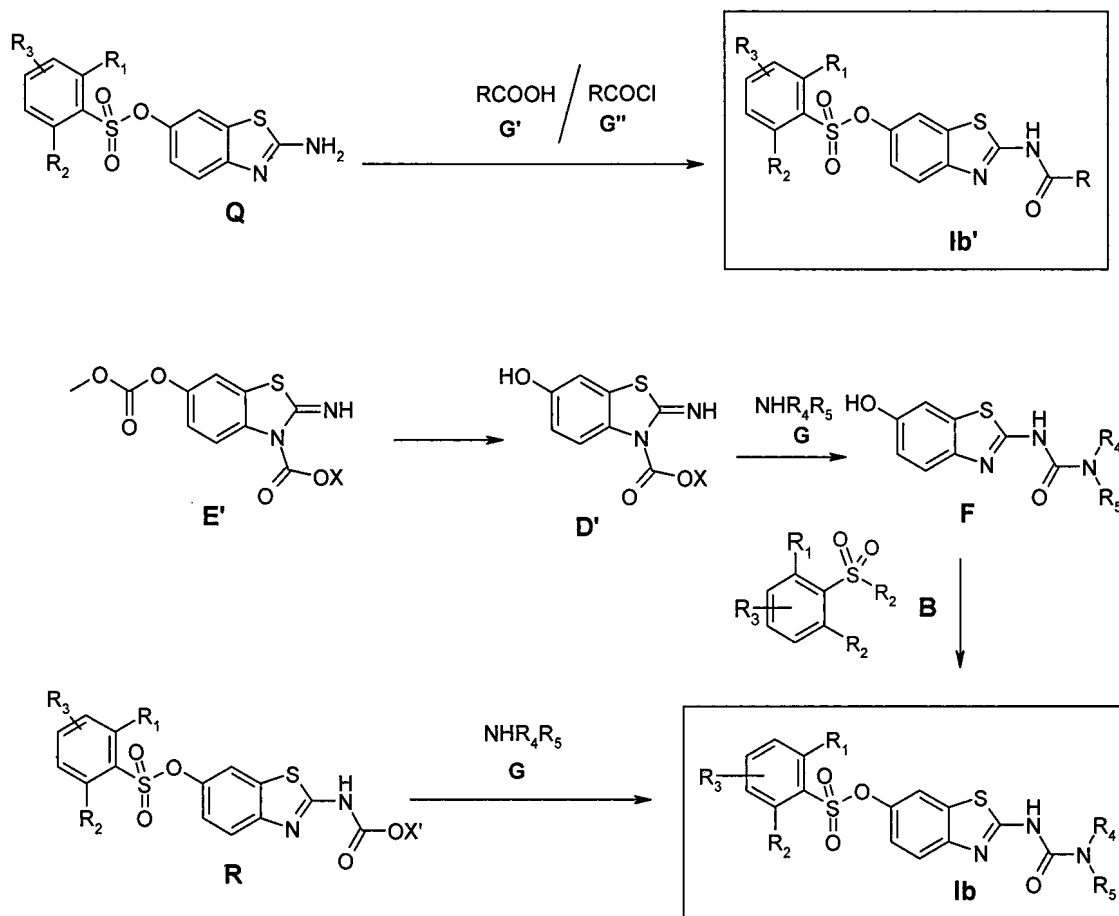
El esquema 2a está dividido más adelante en dos partes Esquema 2aa y Esquema 2ab para una mayor claridad en su presentación

5

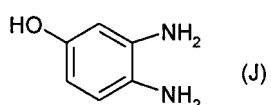
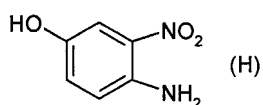
Esquema 2aa



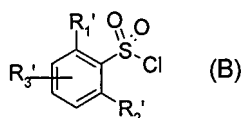
Esquema 2ab



De esta manera, la presente invención también tiene por objeto un proceso, según el esquema 1a anterior, para preparar los productos de fórmula (Ia) y (Ia') tales como se han definido anteriormente caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula (H) o un producto de fórmula (J)

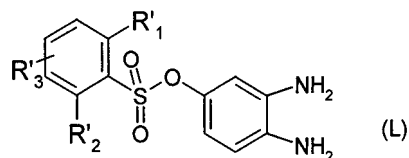
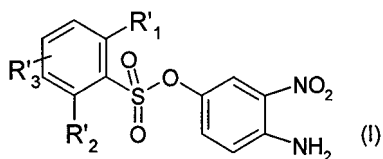


con un compuesto de fórmula (B):



en el que R_1' , R_2' y R_3' tienen los significados indicados anteriormente respectivamente para R_1 , R_2 y R_3 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,

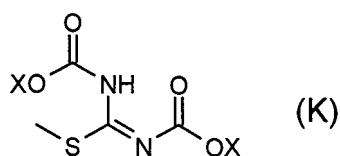
para obtener respectivamente un producto de fórmula (I) o bien (L):



en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente.

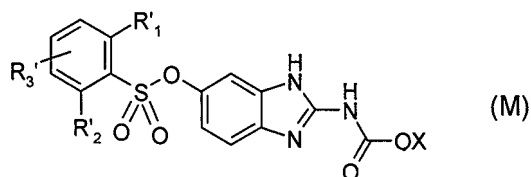
El compuesto de fórmula (L) también puede obtenerse por reducción del compuesto de fórmula (I).

A continuación, se hace reaccionar un producto de fórmula (L) con un compuesto de fórmula (K):



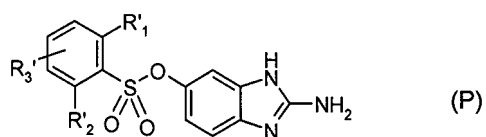
en el que COOX representa un grupo protector de NH2

para obtener un producto de fórmula (M):



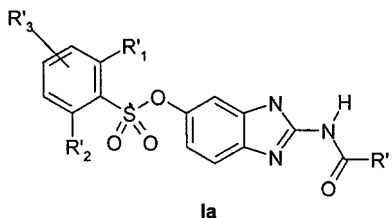
en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente

El compuesto de fórmula (M) puede rendir por desprotección del grupo COOX un producto de fórmula (P):



en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente

Este compuesto de fórmula (P) puede reaccionar con un ácido de fórmula (G'): R'COOH (G') en el que R' tiene los significados indicados anteriormente para R en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, para obtener un compuesto de fórmula (Ia):

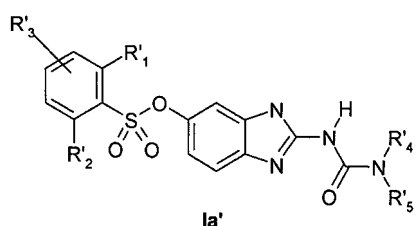


en la que R', R1, R2, R3' tienen los significados indicados anteriormente,

El producto de fórmula (M) también puede reaccionar con una amina de fórmula (G):

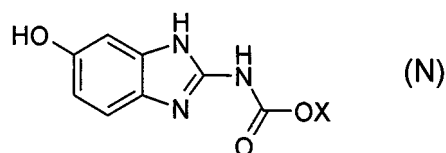
$\text{H-NR}_4'\text{R}_5'$ (G) en la que R_4' y R_5' tienen los significados indicados anteriormente para R_4 y R_5 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,

para obtener un compuesto de fórmula (la'):



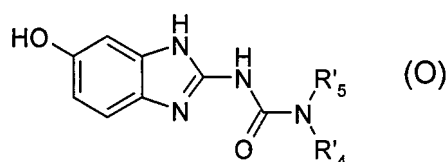
en la que R'_1 , R_2 , R'_3 , R_4' y R_5' tienen los significados indicados anteriormente.

Los productos de fórmula (la') también pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (J) sobre el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (K) para obtener un producto de fórmula (N):



en el que COOX tiene los significados indicados anteriormente.

El producto de fórmula (N) puede reaccionar a continuación con una amina de fórmula (G): para obtener un producto de fórmula (O):



en la que R_4' y R_5' tienen los significados indicados anteriormente.

El producto de fórmula (O) puede reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (B): para obtener un producto de fórmula (la').

Los productos de fórmulas (la) y (la') obtenidos de esta manera pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa NH y que, para obtener los u otros productos de fórmula (I), se pueden someter, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación (a) a (g), en cualquier orden, tales como se han definido anteriormente.

Más especialmente, las dianilinas de fórmula general (L) pueden obtenerse por ejemplo:

- por reacción de un 3,4-diamino fenol de fórmula (J) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) (R1, R2, R3 tales como se han definido en la fórmula general (IA) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

Los productos de fórmula (J) pueden obtenerse por ejemplo por reducción en un autoclave de un 4-amino-3-nitro fenol de fórmula (H) en presencia de hidrógeno en una atmósfera de varios bares y de un catalizador tal como por ejemplo paladio sobre carbono, en un disolvente prótico tal como metanol.

- por reducción de un 4-amino-3-nitrobenzeno sulfonato éster de fórmula (I) por ejemplo en presencia de hierro en polvo y de ácido acético, en un disolvente prótico tal como metanol a una temperatura cercana a 65°C. Los productos de fórmula (I) pueden obtenerse por reacción de un 4-amino-3-nitro fenol de fórmula (H) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C .

Más especialmente, los bencimidazoles de fórmula general (Ia') pueden obtenerse por ejemplo:

- por reacción de una amina NHR₄R₅ (con R₄ y R₅ tales como se han definido anteriormente) sobre un carbamato de fórmula (M) en presencia de un disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción se realiza a una temperatura que varía de 90 °C a 150°C en un tubo sellado con microondas.

Los carbamatos de fórmula (M) pueden obtenerse principalmente como se describe en la patente WO03028721A2, por ciclación de los productos de fórmula (L) en presencia de una pseudotiourea de fórmula (K) en presencia de ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol a una temperatura cercana a 65°C.

- por reacción de una urea de fórmula (O) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C .

Las ureas de fórmulas (O) pueden obtenerse a partir de carbamatos de fórmula (N) en presencia de aminas NHR₄R₅ y de un disolvente aprótico tal

como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción se realiza a una temperatura que varía de 90 °C a 150°C en un tubo sellado con microondas.

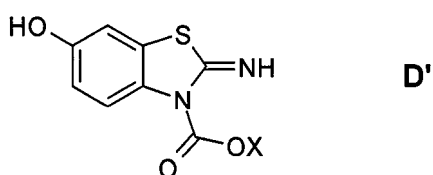
Los carbamatos de fórmula (N) pueden prepararse principalmente como se describe en la patente WO03028721A2, a partir de un 3,4-diamino fenol de fórmula (J) y de una tiopseudo urea de fórmula (K) en presencia de ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol a una temperatura cercana a 65°C.

Más especialmente, los bencimidazoles de fórmula general (Ia) pueden obtenerse por ejemplo por acoplamiento de un 2-amino bencimidazol de fórmula (P) con un ácido R'COOH para el que R' tiene los significados indicados anteriormente para R en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente.

Los bencimidazoles de fórmula (Ia) pueden obtenerse por acoplamiento en las condiciones, por ejemplo, descritas por Bach T. y al. (Synlett, 2002, (8), 1302-1304) en presencia de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, en un disolvente tal como dimetilformamida y en presencia de una base tal como diisopropiletilamina a una temperatura cercana a 20°C. Las funciones opcionalmente reactivas se desprotegen a continuación opcionalmente en las condiciones clásicas descritas por Greene y Wuts en Protective Group in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley-Interscience, 1999. Más especialmente, en el caso en el que el grupo protector es un ter-butoxicarbonilo (BOC), la desprotección puede realizarse, por ejemplo, con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Los bencimidazoles de fórmula (P) pueden obtenerse por desprotección de los bencimidazoles de fórmula (M) en las condiciones clásicas descritas por Greene y Wuts en Protective Group in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley-Interscience, 1999. Más especialmente, en el caso en el que el grupo protector es un ter-butoxicarbonilo (BOC), la desprotección puede realizarse, por ejemplo, con ácido trifluoroacético en diclorometano.

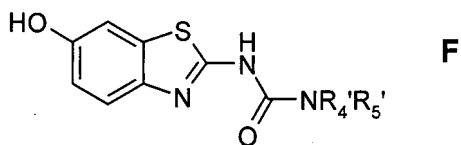
La presente invención también tiene por objeto un proceso, según el esquema 2a anterior, para la preparación de los productos de fórmula (Ib) y (Ib') tales como se han definido anteriormente caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (D'):



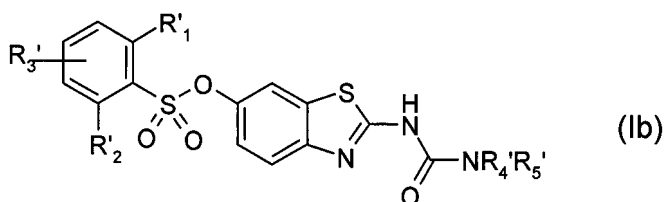
en el que COOX representa un grupo protector de NH₂,

con una amina de fórmula (G): H-NR₄'R₅' (G)

en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente para R₄ y R₅ en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, para obtener un compuesto de fórmula (F):

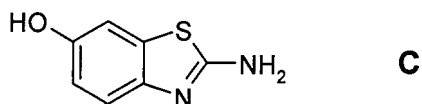


en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente, compuesto de fórmula F que se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (B) tal como se ha definido anteriormente para obtener un producto de fórmula (Ib):

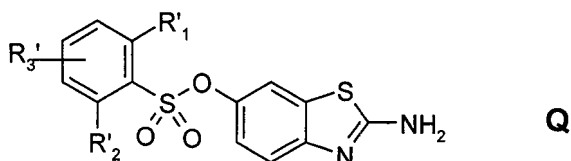


en la que R₁', R₂', R₃', R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente,

Los productos de fórmula (Ib) y (Ib') también pueden obtenerse por reacción del aminobenzotiazol de fórmula (C) con los compuestos de fórmula (B)



para obtener los productos de fórmula (Q):

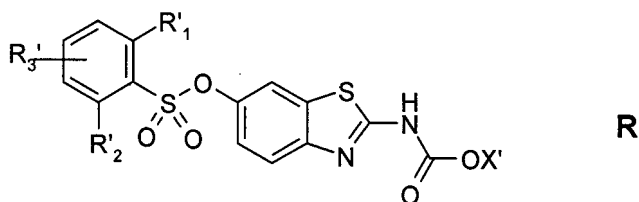


en la que R₁', R₂', y R₃' tienen los significados indicados anteriormente

Los productos de fórmula (Q) pueden reaccionar a continuación bien:

- con un ácido de fórmula (G') o bien un cloruro de ácido de fórmula (G'') para obtener los productos de fórmula (Ib')

- con un cloroformiato de arilo para obtener los productos de fórmula (R):



en el que COOX representa un grupo protector de NH₂,

Los productos de fórmula (R) pueden reaccionar a continuación con una amina de fórmula (G): H-NR₄'R₅' (G) para obtener los productos de fórmula (Ib) en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente.

Los productos de fórmulas (Ib) y (Ib') obtenidos de esta manera pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa S y que, para obtener los u otros productos de fórmula (I), se pueden someter, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación (a) a (g), en cualquier orden, tales como se han definido anteriormente.

En el esquema 2a anterior, los benzotiazoles de fórmula general (Ib) pueden prepararse a partir de 2-amino-benzotiazol-6-ol (C).

Los compuestos de fórmula general (E') pueden obtenerse por reacción de un exceso de cloroformiato de alquilo sobre el compuesto de fórmula (C) por ejemplo en presencia de una base tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C.

Más especialmente, los derivados ésteres del ácido (6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-carbámico de fórmula general (D') pueden obtenerse, después de tratamiento del éster del ácido 2-metoxycarbonilamino-benzotiazol-6-il-carbónico (E') con, por ejemplo, una disolución acuosa de hidróxido de potasio.

Los compuestos de fórmula general (F) pueden obtenerse por reacción entre el derivado carbámico de fórmula general (D') y una amina (G) en presencia de un disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de 90 a 150°C en un tubo sellado con microondas.

Los benzotiazoles de fórmula (Ib) pueden obtenerse por reacción entre los compuestos de fórmula general (F) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) (R₁, R₂, R₃ tales como se han definido en la fórmula general (I)) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

Los benzotiazoles de fórmula (Ib) también pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción entre un compuesto de fórmula general (R) y una amina (G) en

presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura cercana a 20°C.

Los benzotiazoles de fórmula (R) pueden obtenerse por reacción entre un compuesto de fórmula general (Q) y un exceso de cloroformiato de arilo en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura cercana a 20°C.

Los benzotiazoles de fórmula (Q) pueden obtenerse por reacción del 2-aminobenzotiazol de fórmula (C) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

Más especialmente, los benzotiazoles de fórmula general (Ib') pueden obtenerse por ejemplo por acoplamiento de un 2-aminobenzotiazol de fórmula (Q) con un ácido R'COOH o por reacción con un cloruro de ácido R'COCl para los que R' tiene los significados indicados anteriormente para R en los que las funciones opcionalmente reactivas pueden estar protegidas opcionalmente.

Los benzotiazoles de fórmula general (Ib') pueden obtenerse a partir de 2-aminobenzotiazol de fórmula (Q):

- por acoplamiento en las condiciones descritas, por ejemplo, por Bach T. y al. (Synlett, 2002, (8), 1302-1304) en presencia de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, en un disolvente tal como dimetilformamida y en presencia de una base tal como diisopropiletilamina a una temperatura cercana a 20°C. Las funciones opcionalmente reactivas se desprotegen a continuación opcionalmente en las condiciones clásicas descritas por Greene y Wuts en Protective Group in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley-Interscience, 1999. Más especialmente, en el caso en el que el grupo protector es un tert-butoxicarbonilo (BOC), la desprotección puede realizarse, por ejemplo, con ácido trifluoroacético en diclorometano.
- por reacción con un cloruro de ácido R'COCl en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C.

Entre los productos de partida de fórmula B, G, G', G'', H y K algunos son conocidos y pueden obtenerse comercialmente: los productos de partida también pueden prepararse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de productos comerciales.

La parte experimental siguiente da ejemplos de dichos productos iniciales.

De esta manera, las diversas funciones que pueden contener determinados compuestos de las reacciones definidas anteriormente pueden, si es necesario, estar protegidas por los grupos protectores apropiados.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas:

- los grupos hidroxilo se pueden proteger por ejemplo con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropirano, bencilo o acetilo,
- los grupos amino se pueden proteger por ejemplo con radicales acetilo, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxycarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,
- las funciones ácidos se pueden proteger por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente degradables, tales como los ésteres bencílicos o ter-butílicos o de ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se encontrará una lista de diferentes grupos protectores utilizables en los manuales conocidos por el experto en la técnica y, por ejemplo, en la patente BF 2 499 995.

Las reacciones a) a g) pueden realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, las indicadas anteriormente.

a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto, sobre las funciones carboxilo opcionales, de reacciones de esterificación que pueden realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido clorhídrico o sulfúrico.

La reacción de saponificación puede realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, tales como por ejemplo en un disolvente, tal como metanol o etanol, dioxano o dimetoxietano, en presencia de sosa o potasa.

c) Las funciones carboxilo libre o esterificado opcional de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica: las funciones carboxilo

esterificado opcionales pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y principalmente con hidruro de litio y de aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

Las funciones carboxilo libre opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol principalmente con hidruro de boro.

d) Las funciones alcoxi opcionales, tales como principalmente metoxi, de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica por ejemplo con tribromuro de boro en un disolvente, tal como por ejemplo cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidroccloruro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con ácido trifluoroacético a reflujo.

e) La eliminación de grupos protectores tales como por ejemplo los indicados anteriormente puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica principalmente por hidrólisis ácida realizada con un ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-toluenosulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica .

El grupo ftalimido puede eliminarse con hidrazina.

f) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica: una reacción de salificación puede realizarse por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico por ejemplo o también ácido tartárico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como por ejemplo etanol o metanol.

g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

Los productos de fórmula (I) tales como los que se han definido anteriormente así como sus sales de adición con ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes debido principalmente a sus propiedades inhibidoras de quinasas tal como se ha indicado anteriormente.

Los productos de la presente invención son principalmente útiles para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden de esta manera aumentar también los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados corrientemente.

Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene especialmente por objeto como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene más especialmente por objeto, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(3-morfolina-4-ilpropil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(2-pirrolidina-1-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(3-pirrolidina-1-ilpropil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-metilpiperacina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(1-metilpirrolidina-2-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(2,6-dimetilpiperidina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(2-piperidina-1-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(2-oxopirrolidina-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(4-bencilpiperacina-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(4-metilpiperacina-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[{(2-azepán-1-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene más especialmente por objeto, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[{(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[{(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[[{(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene más especialmente por objeto, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[{(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(2-morfolin-4-iletíl)carbamoíl]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(4-bencilpiperacín-1-il)etil]carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(2-morfolin-4-ilpropil) carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(2-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(4-metilpiperacín-1-il)etil]carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(3-dimetilamino)propil]carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(2-azepán-1-iletíl)carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene más especialmente por objeto, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(2-metoxietil)carbamoíl]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[2-(2-metoxietil)carbamoíl]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[2-(2-metoxietil)carbamoíl]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(2-morfolin-4-iletíl)carbamoíl]amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(4-bencilpiperacín-1-il)etil]carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(2-morfolin-4-ilpropil)carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(2-pirrolidin-1-ilpropil)carbamoíl]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene más especialmente por objeto, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[3(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dicho producto de fórmula (I).

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte aceptable desde un punto de vista farmacéutico..

La invención se extiende de esta manera a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden, llegado el caso, comprender los principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como principalmente los basados en taxol, cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles; se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección que se trata, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g por día en adultos o preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

La presente invención también tiene por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de las sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de una proteína quinasa.

La presente invención tiene también por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tales como los definidos anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de una enfermedad caracterizada por la desregulación de la actividad de una proteína quinasa.

Dicho medicamento puede estar destinado principalmente al tratamiento o la prevención de una enfermedad en un mamífero.

La presente invención también tiene por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa.

La presente invención también tiene por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa se elige del grupo siguiente:

AuroraA, AuroraB, los miembros de la familia de las CDK (CDK1,2,4,5,7,9), RON, Tie2, los miembros de la familia de los VEGFR (VEGFR1 o flt-1, VEGFR2 o KDR o flk-1, VEGFR3), FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET así como los mutantes de la proteína MET, EGFR, Fak, IGF-1R y PDGFR.

La presente invención tiene especialmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es MET.

La presente invención también tiene por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

La presente invención también tiene por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

La presente invención tiene principalmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades ligadas a una proliferación no controlada.

La presente invención tiene especialmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene más especialmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene de esta manera más especialmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y principalmente destinado al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, interesa el tratamiento de tumores sólidos o líquidos, el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos

Los productos de la presente invención citados pueden utilizarse principalmente para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, de pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de tiroides, de la vesícula, de mama, en melanomas, en tumores hematopoyéticos linfoides o

mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

La presente invención también tiene por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

Los productos de la presente solicitud pueden administrarse principalmente solos o en asociación con la quimioterapia o radioterapia o también en asociación por ejemplo con otros agentes terapéuticos.

Dichos agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados comúnmente.

Como inhibidores de quinasas, se pueden citar butirolactona, flavopiridol y 2(2-hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-metilpurina denominada olomucina.

Los ejemplos siguientes que son de los productos de fórmula (I) ilustran la invención sin limitarla de ninguna manera.

Parte experimental

Horno microondas utilizado:

Biotage, Initiator EXP-EU, 300W max, 2.450MHz

Los espectros de RMN ¹H a 400 MHz y ¹H a 300 MHz se realizaron en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 o BRUKER AVANCE DPX-300 con desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente dimetilsulfóxido-d₆(DMSO-d₆) con referencia a 2,5ppm a la temperatura de 30°C.

Los espectros de Masas se realizaron con impacto electrónico (IE; 70 eV; equipo Finnigan SSQ7000), con ionización química (IC; gas reactante: amoníaco; equipo Finnigan SSQ7000). Los espectros con electronebulización (ES+) se realizaron en un equipo Platform II (Micromass).

Ejemplo 1: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 175mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea en 15ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N, se añaden 189mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo finamente molidos. La suspensión se agita aproximadamente 20 horas a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 10ml de agua y se enfría a aproximadamente 5°C durante

aproximadamente 15 minutos. El precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 2 ml de agua y se seca bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (95/3/2 en volúmenes)], se obtienen 65mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 171°C (Banc-Köfler)
- Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 3,28 (s, 3H); 3,34 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 6,75 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); de 6,95 a 7,22 (m extendido, 2H); 7,30 (m ancho, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 9,93 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H).
- Espectro de masas: LCMS: m/z 459 [M+H]⁺(pico base), m/z 917: [2M+H]⁺, m/z 384: [M+H]⁺ - NHC₂H₄OCH₃

La 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea se prepara como se describe en la patente WO03028721A2.

Ejemplo 2: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 175mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea, de 17,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 173mg de cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (96/4 en volúmenes)], se obtienen 45mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 138°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,42 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 6,70 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); de 6,91 a 7,31 (m extendido, 2H); 7,27 (d ancho J = 8,5 Hz, 1H); 7,40 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,66 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); 9,90 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H).

Espectro de masas: LCMS: m/z 439 [M+H]⁺

Cl: m/z 439 [M+H]⁺

Ejemplo 3: 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-[[{(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 200mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea en 50ml de acetona, se añaden 0,162 ml de trietilamina y 192mg de cloruro de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonilo. Después de aproximadamente 20 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 95mg de cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo y 0,08ml de trietilamina. Después de 3 horas de agitación adicionales a la misma temperatura, se añaden 95mg de cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo y la suspensión se agita aproximadamente 20 horas. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida (13kPa), el resto se recoge con 50ml de agua y se extrae tres veces con 40ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 134mg de una resina que se concentra en 7ml de óxido de diisopropilo y 7ml de óxido de dietilo. Después de filtrar y secar bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo, se obtienen 123mg de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 140°C después 162°C (Banc-Köfler)
- Espectro de RMN 1H a 300MHz: 2,29 (s, 3H); 2,44 (s, 6H); de 3,22 a 3,39 (m parcialmente enmascarado, 5H); 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 6,60 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,93 (m extendido, 1H); 7,12 (s, 2H); 7,25 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 9,90 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H)
- Espectro de masas: LCMS: m/z 433 [M+H]⁺(pico base) m/z 865 : [2M+H]⁺, m/z 431: [M-H]⁻, m/z 863: [2M-H]⁻

Ejemplo 4: 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)-carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 200mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea, de 16ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 276mg de cloruro de 2,6-dicloro-4-trifluorometil-bencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 45mg de 2,6-dicloro-4-

(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[2-(metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf CCM sílice = 0,15 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)].

- Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 3,29 (s, 3H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 6,79 (m ancho, 1H); de 7,06 a 7,20 (m extendido, 2H); 7,32 (m ancho, 1H); 8,23 (s, 2H); 9,95 (m extendido, 1H); de 11,7 a 11,8 (m extendido, 1H)

- Espectro de masas: LCMS: m/z 527 [M+H]⁺ (pico base), m/z 1.053 : [2M+H]⁺, m/z 525: [M-H]⁻, m/z 1.051: [2M-H]⁻ (pico base).

Ejemplo 5: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 250mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea, de 20,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 221mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (92/8 en volúmenes)], se obtienen 114mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 149°C (Banc-Köfler)

- Espectro de RMN ¹H a 400MHz: De 2,33 a 2,46 (m, 6H); de 3,22 a 3,38 (m enmascarado, 2H); 3,60 (m, 4H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,08 (m extendido, 1H); 7,29 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,67 a 7,79 (m, 3H); 10,0 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H)

- Espectro de masas: LCMS: m/z 514 [M+H]⁺, m/z 512 : [M-H]⁻

El: m/z 100 (pico base): C₄H₈NO-CH₂⁺, m/z 146: C₆H₃Cl₂

La 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea se prepara como se describe en la patente WO03028721A2.

Ejemplo 6: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 260mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 19,4ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N se añaden 209mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo finamente molidos. Después de aproximadamente 5 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 70mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo adicionales. Después de aproximadamente 18 horas de agitación a la misma temperatura, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida (13kPa) hasta aproximadamente un volumen de 5ml. La suspensión obtenida se enfría durante una hora aproximadamente a una temperatura cercana a 5°C. El sólido se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de agua previamente enfriada a aproximadamente 5°C y se seca bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo. De esta manera, se obtienen 216mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 130 a 135°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: De 2,33 a 2,47 (m, 6H); de 3,22 a 3,38 (m enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,79 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,01 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,81 (m, 4H); 10,95 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: LCMS: m/z 531 [M+H]⁺, m/z 529 : [M-H]⁻

b) 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

La 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea puede prepararse de la manera siguiente:

En un tubo de 10ml, se ponen en suspensión 200mg de (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en 6ml de 1-metil-pirrolidin-2-ona y se añaden 580mg de 2-morfolin-4-il-etilamina. Después de cerrarlo, el tubo se pone en el horno de microondas a una temperatura cercana a 150°C durante aproximadamente 25 minutos. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)]. De esta manera se obtienen 270mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- R_f CCM sílice = 0,23 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

- Espectro de masas: EI: m/z 322 [M⁺], m/z 100 (pico base) : C₄H₈NO-CH₂⁺

m/z 166 [M+.] – CONH(CH₂)₂-morfolina.

LCMS: m/z 323 [M+H]⁺+(pico base) , m/z 167: [M+H]⁺ - CONH(CH₂)₂-C₄H₈NO m/z 157: C₄H₈NO(CH₂)₂NHCO⁺-morfolina, m/z 321: [M-H]⁻, m/z 643: [2M-H

c) (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo

El (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 3g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol en 50ml de piridina, se añaden, gota a gota manteniendo la temperatura cercana a 25°C, 1,7g de cloroformiato de metilo. Después de aproximadamente 3 horas de agitación después del fin del vertido cercano a 25°C, se añaden 0,37g de cloroformiato de metilo. Después de 18 horas de agitación a la misma temperatura, se añaden de nuevo 1,7g de cloroformiato de metilo y la mezcla se agita 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se vierte en 100ml de agua y se agita durante aproximadamente 15 minutos. El precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 30 ml de agua y se seca bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo.

De esta manera se obtienen 3,5g de una mezcla de carbonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo y de metilo y de (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo cuyas características son las siguientes:

- Espectro de masas: LCMS: m/z 225 [M+H]⁺+(pico base), m/z 193: [M+H]⁺ - OCH₃

+ 50% disustituido: m/z 283 [M+H]⁺+(pico base), m/z 251: MH⁺- OCH₃

Esta mezcla se pone en disolución en 140ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5N y se agita a una temperatura cercana a 20°C durante aproximadamente 18 horas y se enfría a aproximadamente 5°C. Después de ajustar el pH a aproximadamente 5-6 por adición de ácido acético glacial, la suspensión obtenida se mantiene cerca de 0°C durante aproximadamente 30 minutos. El sólido se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de agua previamente enfriada a aproximadamente 5°C y se seca bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo. De esta manera se obtienen 2,66g de (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 256°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 3,74 (s, 3H); 6,83 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 9,46 (s ancho, 1H); 11,3 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: EI: m/z 224 $[\text{M}^+]$ (pico base), m/z 192 : $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{OCH}_3$
d) 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol

El 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 7g de 6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (comercial) en 65ml de ácido acético glacial, se añaden 130ml de una disolución de ácido bromhídrico al 48% en agua. La disolución se lleva a reflujo durante aproximadamente 20 horas. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida (13kPa), el resto se recoge con 50ml de agua, el pH de la disolución se vuelve a llevar cerca de 8 mediante la adición de hidrógenocarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrae cuatro veces con 250ml de acetato de etilo, las fases orgánicas juntas se lavan tres veces con 20ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (13kPa). El sólido obtenido se recoge con 20ml de diclorometano, se filtra con succión, se lava tres veces con 10ml de diclorometano y tres veces con 20ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida (13kPa) sobre pentaóxido de fósforo. De esta manera, se obtienen 5,3g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a $235-240^\circ\text{C}$ (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 6,64 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,05 (s ancho, 2H); 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 9,07 (s ancho, 1H).

Espectro de masas: IE: m/z 166 $[\text{M}^+]$ (pico base)

Ejemplo 7: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]-amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 6 a) pero a partir de 330mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea y de 239mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo en 25,6ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (94/6 en volúmenes)], se obtienen 460mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 195°C (Banc-Köfler)

- Espectro RMN ¹H a 400 MHz: 2,41 (m, 6H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,76 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,05 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,42 (t ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,93 (tt, J = 6,0 y 9,0 Hz, 1H); 10,9 (m extendido, 1H).

Ejemplo 8: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 6 a) pero a partir de 300mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea y de 262mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo en 28ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 331mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de una resina beige cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 145°C (Banc-Köfler)

- Espectro RMN ¹H a 300 MHz: 3,28 (s, 3H); 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,41 (m, 2H); 6,84 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,06 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,42 (t ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,92 (tt, J = 6,0 y 8,5 Hz, 1H); 10,8 (m extendido, 1H).

b) 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea

La 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea puede prepararse como en el ejemplo 6 b) pero a partir de 500mg de (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo de 1,68g de 2-metoxi-etilamina, en 10 ml de 1-metil-pirrolidin-2-ona. De esta manera se obtienen 300mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea en forma de un polvo gris cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 225°C (Banc-Köfler)

- Espectro RMN ¹H a 400 MHz: 3,28 (s, 3H); 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 6,79 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,81 (t ancho parcialmente enmascarado, J = 5,5 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 9,35 (s ancho, 1H); 10,4 (s ancho, 1H).

Ejemplo 9: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-{[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]-amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[[2-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 250mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 16,4ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N se añaden 191mg de cloruro de 2,6-difluoro-bencenosulfonilo. La disolución se agita 24 horas a una temperatura cercana a 20°C. Después de añadir 40mg de cloruro de 2,6-difluoro-bencenosulfonilo la mezcla se agita 5 horas a una temperatura cercana a 20°C. El medio de reacción se pone en un baño de hielo y el filtrado se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de agua helada y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (93/7 en volúmenes)], se obtienen 167mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[[2-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 190-192°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,41 (m, 6H); 3,28 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,75 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); de 6,98 a 7,35 (m extendido, 3H); 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 7,90 (m, 1H); 10,05 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (CI) : m/z 482 [MH]⁺

Ejemplo 10: 2-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[2-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[2-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 250mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 13,5ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y 335mg de cloruro de 2-trifluorometil-bencenosulfonilo. Después de 5 días de agitación a una temperatura cercana a 20°C, el medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra, se lava tres veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 128mg de 2-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[2-(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 140-145°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: de 2,36 a 2,45 (m, 6H); 3,28 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,58 (m, 4H); 6,65 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 6,98 (m extendido, 1H); 7,27 (m ancho, 2H); 7,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,97 a 8,04 (m, 2H); 8,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 10,05 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES^+) : $m/z = 514$ [MH^+]

Ejemplo 11: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil)-carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 200mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 13ml de disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio 0,1N y 162mg de cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonilo. Después de 3 días de agitación a una temperatura cercana a 20°C , el medio de reacción se sumerge en un baño de hielo y el precipitado se filtra con succión, se lava cuatro veces con 5ml de agua y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 63mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 168°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 2,40 (m, 6H); 2,42 (s, 3H); 3,28 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,71 (dd, $J = 2,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,04 (m extendido, 1H); 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,31 (m extendido, 1H); 7,39 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,65 (dd, $J = 2,0$ y $7,5$ Hz, 1H); 10,0 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES^+) : $m/z = 494$ [MH^+]

Ejemplo 12: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 300mg de 1-ciclopropil-3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)urea en 100ml de acetona se añaden 186mg de trietilamina y 349mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Después de una noche de agitación a una

temperatura cercana a 20°C, se añaden 90mg de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo y se deja en agitación 24 horas adicionales. El medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). El resto se recoge en 50 ml de agua y se extrae tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida (0,5 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (96,5/3,5 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 10ml de óxido de dietilo, se filtra, se lava tres veces con 5ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 130mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 160-165°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 0,47 (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,09 (m extendido, 1H); 7,24 (m extendido, 1H); 7,30 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 9,82 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES⁺) : m/z= 441 [MH⁺]

b) La 1-ciclopropil-3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)urea puede prepararse de la manera siguiente:

En un reactor de microondas de una capacidad de 20ml, se ponen 3g de (5-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-carbamato de metilo en 15ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 4,19g de ciclopropilamina. Después de cerrar herméticamente el reactor, se pone 25 minutos a 130°C en la cavidad microondas. El medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (0,2 a 0,4kPa) con una temperatura del baño de 85°C. El resto se recoge en 100 ml de agua, se concentra, se filtra con succión y se lava tres veces con 80 ml de agua. La torta se recoge con 30ml de una mezcla de diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes) y se filtra la parte insoluble. Esta operación se repite diez veces. Los filtrados se evaporan a sequedad bajo presión reducida (2kPa) y a una temperatura del baño de 50°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], se obtienen 300mg de 1-ciclopropil-3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)urea en forma de cristales crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 320°C

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 0,47 (m, 2H); 0,67 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 6,48 (dd, $J = 2,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 6,74 (m ancho, 1H); 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,51 (m extendido, 1H); 8,78 (m ancho, 1H); 9,57 (m muy extendido, 1H); 12,65 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES^+) : $m/z = 233$ [MH^+]

c) El (5-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-carbamato de metilo se preparó como se describe en la patente de EEUU 6900235 .

Ejemplo 13: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

En un reactor de microondas, se ponen 300mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 5ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 787mg de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etanamina. Después de cerrar herméticamente el reactor, se pone 20 minutos a 120°C en la cavidad microondas. El medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (0,2kPa) con una temperatura del baño de 85°C . El resto se recoge en 50 ml de agua y se extrae tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 193mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 130°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 1,16 (m, 2H); 1,28 (m, 1H); 1,41 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 3,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,42 (s, 2H); 6,75 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,08 (m ancho, 2H); de 7,18 a 7,34 (m, 6H); de 7,68 a 7,77 (m, 3H); 9,90 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES^+) : $m/z = 602$ [MH^+]

b) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 5,5g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo en una mezcla de 153ml de metanol y 991mg de ácido acético puro se añaden 3,4g de [(Z)-(metiltio)metiliden]biscarbamato de dimetilo. La mezcla se lleva a reflujo 4 horas. Después de volver a una temperatura cercana a 20°C, el precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 10ml de metanol y se seca bajo presión reducida sobre potasa. Se obtienen 5,8 g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxycarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 261°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: MS (EI): $m/z = 415$ [M⁺]

c) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 2g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 4-amino-3-nitrofenilo en 85ml de metanol y 33ml de ácido acético puro, se añaden 2,25g de hierro en polvo. El medio de reacción se lleva a reflujo durante tres horas. La parte insoluble se filtra y se lava tres veces con 10ml de metanol previamente calentado. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida (2kPa) a una temperatura del baño de 50°C. El resto se recoge con 50ml de agua, se lleva a pH 8-9 con hidrógenocarbonato de sodio y se extrae cinco veces con 80ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 900mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo en forma de cristales naranjas cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 100°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: MS (EI): $m/z = 332$ [M⁺]

d) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 4-amino-3-nitrofenilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 3,14g de 4-amino-3-nitro-fenol en 50ml de acetona, se añaden 5g de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Se deja en agitación cinco minutos y se pone el medio de reacción en un baño de hielo con el fin de no sobrepasar 30°C cuando se añaden 2,9ml de trietilamina. Se observa la formación de un precipitado y se deja en agitación durante veinticuatro horas a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 500mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo y después de dos horas de agitación la parte insoluble se filtra, se lava tres veces con 30ml de acetona y se pone aparte*. El filtrado se evapora a

sequedad bajo presión reducida (2kPa) y el resto se recoge con 1l de diclorometano y se lava tres veces con 40ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). Se obtienen 3,28g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 4-amino-3-nitrofenilo en forma de cristales naranjas cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 180°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: MS: ES-: $m/z = 361$ [MH-]

La parte insoluble se recoge con 50ml de agua, se filtra de nuevo, se lava tres veces con 30ml de agua, se filtra con succión y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 3,72g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 4-amino-3-nitrofenilo en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 180°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: MS: ES-: $m/z = 361$ [MH-]

Ejemplo 14: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 4,5ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 500mg de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)etanamina. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] el producto obtenido se recrystaliza en caliente en 15ml de acetonitrilo y se filtra con succión a una temperatura cercana a 20°C, se lava dos veces con 2ml de acetonitrilo y tres veces con 4ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 241mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo con reflejos violáceos cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 190°C-192°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN 1H a 400MHz: de 2,34 a 2,47 (m ancho, 10H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,47 (s, 2H); 6,74 (dd, $J = 2,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,09 (m extendido, 1H); de 7,20 a 7,35 (m, 7H); de 7,68 a 7,78 (m, 3H); 10,0 (m muy extendido, 1H); 11,75 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): $m/z = 937$ [MH⁺]

Ejemplo 15: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-2-ilmetil]carbamoil]-amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-2-ilmetil]carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 7ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 260mg de 1-piridin-2-ilmetanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 5 ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 160mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-2-ilmetil]carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 204°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 6,73 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,07 (s ancho, 1H); de 7,24 a 7,31 (m, 2H); 7,37 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,67 a 7,81 (m, 4H); 7,93 (m extendido, 1H); 8,53 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 10,1 (m extendido, 1H); 11,85 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 492 [MH⁺]

Ejemplo 16: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-3-ilmetil]carbamoil]-amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-3-ilmetil]carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 6 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 260mg de 1-piridin-3-ilmetanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 169mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-3-ilmetil]carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 210°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,09 (s ancho, 1H); 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,38 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz,

1H); de 7,68 a 7,76 (m, 5H); 8,46 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,15 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 492 [MH⁺]

Ejemplo 17: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-4-ilmetil]carbamoil]-amino-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-4-ilmetil]carbamoil]amino-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 7ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 260mg de 1-piridin-4-ilmetanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 175mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-4-ilmetil]carbamoil]amino-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 165-170°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN 1H a 400MHz: 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,08 (s ancho, 1H); de 7,26 a 7,32 (m, 3H); de 7,66 a 7,78 (m, 3H); 7,85 (m extendido, 1H); 8,50 (d ancho, J = 5,5 Hz, 2H); 10,35 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 492 [MH⁺]

Ejemplo 18: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(bencilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(bencilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 10ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 0,114ml de bencilamina y durante 25 minutos a 130°C. Se obtienen 181mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(bencilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 195°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN 1H a 400MHz: 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 6,74 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,09 (s ancho, 1H); de 7,20 a 7,39 (m, 6H); de 7,60 a 7,80 (m, 4H); 10,1 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 491 [MH⁺]

Ejemplo 19: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piridin-3-iletíl]carbamoil]-amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piridin-3-iletíl]carbamoil]amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 147mg de 2-piridin-3-iletanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 3 ml de acetonitrilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 0,5ml de acetonitrilo y tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 132mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piridin-3-iletíl]carbamoil]amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 131°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,82 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,44 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 6,74 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,07 (m extendido, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 3H); de 7,64 a 7,78 (m, 4H); 8,43 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 8,47 (s ancho, 1H); 9,97 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES+): m/z= 506 [MH+]

Ejemplo 20: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-metilpiperacín-1-il)etil]carbamoil]amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-metilpiperacín-1-il)etil]carbamoil]amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 172mg de 2-(4-metilpiperacín-1-il)etanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (80/20 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca a sequedad bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 196mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-metilpiperacín-1-il)etil]carbamoil]amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 180°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 2,16 (s, 3H); de 2,22 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 10H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,75 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,08 (m ancho, 1H); 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,34 (m extendido, 1H); de 7,67 a 7,79 (m, 3H); 10,0 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES $^+$): $m/z = 527$ [MH $^+$]

Ejemplo 21: a) 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperacina-1-iletil]-carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperacina-1-iletil]carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 340mg de 4-(2-[[5-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]oxi]-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo en 60ml de diclorometano se añaden 631mg de ácido trifluoroacético. Se deja en agitación 24 horas a una temperatura cercana a 20°C y se añaden 590mg de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se deja en agitación durante tres días y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2kPa). El resto se recoge con 25ml de agua, se lleva a pH 9 con carbonato de potasio y se extrae tres veces con 50ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/6/0,5 en volúmenes)], la resina obtenida se concentra en 25ml de óxido de diisopropilo, se filtra, se lava tres veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 165mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperacina-1-iletil]carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 145°C - 150°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 2,34 (m, 4H); 2,39 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2,71 (m, 4H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,75 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,09 (m ancho, 1H); 7,21 (m extendido, 1H); 7,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,66 a 7,79 (m, 3H); 9,98 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES $^+$): $m/z = 513$ [MH $^+$]

b) El 4-(2-[[5-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]oxi]-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-

[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 8ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 827mg de 4-(2-aminoetil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (92,5/7,5 en volúmenes)], la resina naranja obtenida se concentra en 20ml de óxido de diisopropilo, el sólido se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 353mg de 4-(2-[[5-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]oxi]-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,307 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas MS (ES^+): $m/z = 613$ [MH^+]

Ejemplo 22: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperidin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperidin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 250mg de 4-(2-[[5-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]oxi]-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 50ml de diclorometano y 835mg de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/3/0,5 en volúmenes)], la resina obtenida se concentra en 8ml de diclorometano, el sólido se filtra con succión, se lava dos veces con 3ml de diclorometano y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 143mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperidin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 165°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 1,02 (m, 2H); 1,38 (m, 3H); 1,61 (m, 2H); 2,43 (dt, $J = 2,5$ y 12,0 Hz, 2H); 2,91 (m, 2H); 3,20 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H); 6,73 (dd, $J = 2,5$ y 8,5 Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,30 (m extendido, 1H); de 7,68 a 7,78 (m, 3H); 9,70 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES^+): $m/z = 512$ [MH^+]

b) El 4-(2-[[5-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]oxi]-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 8ml de 1-metil-2-pirrolidinona y

823mg de 4-(2-aminoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el producto obtenido se purifica en columna de sílice [eluyente: Gradiente diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5 en volúmenes]. Se obtienen 93mg de 4-(2-[(5-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,416 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 612 [MH⁺]

Ejemplo 23: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13b pero a partir de 900mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo en 25ml de metanol, 162mg de ácido acético y 784mg de [(Z)-(metiltio)metililiden]biscarbamato de di-ter-butilo. Después de tres horas de reflujo la disolución se enfría, se evapora a sequedad bajo presión reducida (2kPa) y el resto se recoge con 60ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae tres veces con 50ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se lavan tres veces con 20 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano], el sólido obtenido se recrystaliza en 5ml de acetonitrilo en caliente. La mezcla se pone en un baño de agua a una temperatura cercana a 5°C, el precipitado se filtra, se lava tres veces con 2ml de acetonitrilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 193mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 205°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,51 (s, 9H); 6,79 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,10 (m extendido, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,68 a 7,78 (m, 3H); 11,05 (m muy extendido, 1H); 11,95 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 458 [MH⁺]

Ejemplo 24: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 468mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 5ml de dimetilformamida se añaden 159mg de diisopropiletilamina y 106mg de ácido ciclopropanocarboxílico. Después de una hora de agitación del medio de reacción a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 220mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Se deja en agitación una noche a una temperatura cercana a 20°C. El medio de reacción se diluye con 50ml de agua, la parte insoluble se filtra, se lava tres veces con 5ml de agua, se filtra con succión y se seca bajo corriente de aire. El sólido obtenido se concentra en 10ml de una mezcla de óxido de dietilo y acetonitrilo (7/3 en volúmenes), se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 98mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 242°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 0,86 a 0,96 (m, 4H); 1,96 (m, 1H); 6,80 (d ancho, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,17 (m ancho, 1H); 7,37 (d ancho, *J* = 9,0 Hz, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 11,9 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): *m/z*= 426 [MH⁺]

b) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 250mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 20ml de diclorometano se añaden 746mg de ácido trifluoracético. Después de una noche de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 746mg de ácido trifluoroacético. Después de 24 horas de agitación, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2kPa) y se recoge con 40ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae cinco veces con 60ml de diclorometano, las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], la resina obtenida se concentra en 5ml de pentano, el sólido obtenido se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de pentano y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 80mg de 2,6-

diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 235°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 6,32 (s, 2H); 6,56 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,79 (m extendido, 1H); 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,67 a 7,77 (m, 3H); 10,8 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 358 [MH⁺]

Ejemplo 25: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de una disolución de 468mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 5ml de dimetilformamida, de 159mg de diisopropiletilamina y 186mg de ácido 3-piridin-3-ilpropanoico y de 220mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de una noche de agitación el medio de reacción se diluye en 150ml de agua y se extrae tres veces con 30ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El resto se recrystaliza en 3ml de acetonitrilo a reflujo, el medio se pone en un baño de agua a una temperatura cercana a 5°C, el precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con 1ml de acetonitrilo y tres veces con 2ml de óxido de dietilo. El sólido se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 235mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 188°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: observamos un desdoblamiento 50% - 50% de tautómeros con: 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 6,80 (d ancho, J = 9,0 Hz, 0,5H); 6,83 (d ancho, J = 9,0 Hz, 0,5H); 7,11 (s ancho, 0,5H); 7,24 (s ancho, 0,5H); 7,31 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 0,5H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 0,5H); 7,67 (td, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,79 (m, 3H); 8,40 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 11,6 (m ancho, 1H); 12,15 (s ancho, 0,5H); 12,25 (s ancho, 0,5H).

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 491 [MH⁺]

Ejemplo 26: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de una disolución de 468mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-ilo)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 10ml de dimetilformamida, de 159mg de diisopropiletilamina y 321mg de ácido 3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoico y de 220mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], la resina se concentra en 5ml de acetonitrilo helado, se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de acetonitrilo y tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 166mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 135°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,11 (m ancho, 2H); de 1,47 a 1,84 (m, 5H); 2,47 (m parcialmente enmascarado, 2H); 2,73 (m, extendido, 1H); 2,97 (m extendido, 1H); 3,54 (m extendido, 1H); 4,45 (m extendido, 1H); 6,81 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,17 (s ancho, 1H); de 7,31 a 7,46 (m, 6H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 11,6 (m extendido, 1H); 12,2 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 601 [MH⁺]

El ácido 3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoico puede prepararse como se describe en la patente EP0602242A1.

Ejemplo 27: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 330mg de 4-{3-[(5-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 40ml de diclorometano y 755mg de ácido trifluoroacético. Después de llevar el medio de reacción a pH 8-9 con carbonato de potasio, el precipitado se filtra y se concentra en 5ml de acetato de etilo, se filtra con succión y se lava tres veces con 1ml de acetato de etilo. Se obtienen 91mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 135°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 1,02 (m, 2H); 1,33 (m, 1H); 1,53 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,61 (m, 2H); de 2,39 a 2,52 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,94 (m, 2H); 6,82 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,17 (m extendido, 1H); 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 11,5 (m muy extendido, 2H)

Espectro de masas MS (ES^+): $m/z = 497$ [MH^+]

b) El 4-{3-[(5-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de 468mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 5ml de dimetilformamida, de 159mg de diisopropiletilamina y 316mg de ácido 3-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoico y de 220mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (97/3 en volúmenes)], se obtienen 336mg de 4-{3-[(5-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un merengue translúcido cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice = 0,215 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)].

Espectro de masas MS (ES^+): $m/z = 597$ [MH^+]

Ejemplo 28: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 190mg de 4-{4-[(5-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1H-bencimidazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 50ml de diclorometano y 532mg de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/3/0,5 en volúmenes)], se obtiene un sólido que se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 67mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 0,98 (m, 2H); de 1,14 a 1,35 (m, 3H); de 1,53 a 1,69 (m, 4H); de 2,36 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,91 (m, 2H); 6,82 (dd, $J = 2,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,17 (s ancho, 1H); 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 11,2 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 511 [MH⁺]

b) El 4-{4-[(5-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de 424mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 20ml de dimetilformamida, de 144mg de diisopropiletilamina y 303mg de ácido 4-[1-(tercbutoxicarbonil)piperidin-4-il]butanoico y de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 196mg de 4-{4-[(5-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de una resina con reflejos amarillos cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400MHz: 0,92 (m, 2H); 1,22 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,39 (m parcialmente enmascarado, 1H); 1,63 (m, 4H); 2,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,65 (m extendido, 2H); 3,90 (m, 2H); 6,80 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); 7,15 (m extendido, 1H); 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,67 a 7,79 (m 3H); 11,5 (m extendido, 1H); 12,2 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 611 [MH⁺]

Ejemplo 29: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de 468mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 5ml de dimetilformamida, de 159mg de diisopropiletilamina y 106mg de ácido ciclopropanocarboxílico y de 200mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 5ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 135mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de cristales de color crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 174°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN 1H a 400MHz: observamos un desdoblamiento 50% - 50% de tautómeros con: de 0,91 (m, 4H) ; 1,96 (m, 1H); 6,80 (m ancho, 1H); 7,14

(m ancho, 0,5H); 7,23 (m ancho, 0,5H); de 7,35 a 7,44 (m, 3H); 7,91 (m, 1H); 11,9 (s ancho, 1H); de 12,1 a 12,25 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES+): $m/z = 394$ [MH+]

b) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 930mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo, 20ml de diclorometano y 3g de ácido trifluoroacético. Después de recrystalizar en acetonitrilo, se obtienen 163mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 215°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 6,35 (s, 2H); 6,54 (dd, $J = 2,5$ y 8,5 Hz, 1H); 6,79 (m extendido, 1H); 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,39 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,89 (m, 1H); 10,9 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (CI): $m/z = 326$ [MH+]

c) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13b pero a partir de 900mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo, de 14ml de metanol, 180mg de ácido acético y 1,044g de [(Z)-(metiltio)metililiden]biscarbamato de di-terc-butilo. Después de 4 horas de reflujo, la mezcla se concentra a sequedad bajo presión reducida (2kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 656mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de una resina anaranjada cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 1,51 (s, 9H); 6,79 (dd, $J = 2,5$ y 8,5 Hz, 1H); 7,11 (m ancho, 1H); 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,40 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,90 (m, 1H); 11,05 (m ancho, 1H); 12,0 (m ancho, 1H)

Espectro de masas MS (ES+): $m/z = 461$ [MH+]

d) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 2g de 3,4-diamino-fenol en 150ml de acetona, se añaden 2,264ml de trietilamina y 3,425g de cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo. El medio de reacción se pone en agitación a una temperatura cercana a 20°C durante una noche. La parte insoluble se filtra, se lava tres veces con 50ml de acetona y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida (3,5kPa). El resto se recoge con 300ml de diclorometano y se lava tres veces con

50ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 650mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo en forma de una resina negra cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 4,57 (s ancho, 2H); 4,77 (s ancho, 2H); 6,02 (dd, $J = 3,0$ y $8,5$ Hz, 1H); 6,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,87 (m, 1H)

Espectro de masas MS (ES^+): $m/z = 301$ [MH^+]

El 3,4-diamino-fenol puede prepararse como describe A. Schmidt y al en Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, 1 (23), 4342.

Ejemplo 30: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-2-ilmetil]carbamoil]-amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-2-ilmetil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 415mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea en 34,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 678mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Después de una noche de agitación a una temperatura cercana a 20°C , el precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 511mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-2-ilmetil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido color arena cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 118°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 4,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 7,05 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); de 7,18 a 7,44 (m, 3H); 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,70 a 7,87 (m, 5H); 8,55 (d ancho, $J = 5,5$ Hz, 1H); 11,1 (m ancho, 1H)

Espectro de masas: MS (ES^+): $m/z = 509$ [MH^+]

b) La 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 400mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 960mg de 1-piridin-2-ilmetanamina. Después de 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas, la mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] se obtienen 415mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,34 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (EI): $m/z = 300$ [M+]

c) El 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo puede prepararse de la manera siguiente:

En un matraz de tres bocas se ponen 956mg de 2-imino-6-[(metoxycarbonil)oxi]-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 38ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5N. La disolución se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 5 horas. El medio de reacción se pone en un baño a 0°C y se añade, gota a gota, ácido acético hasta un pH 5-6. El precipitado se filtra con succión y se lava dos veces con 5ml de agua. El sólido se recoge con 10ml de agua, se pone en agitación durante dos horas, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de agua y se seca bajo corriente de aire. Se obtienen 270mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas: MS (EI): $m/z = 224$ [M+]

d) El 2-imino-6-[(metoxycarbonil)oxi]-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo puede prepararse de la manera siguiente:

En un matraz de tres bocas se introduce 1g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol en 15ml de piridina. Se añaden, gota a gota, 1,02ml de cloroformiato de metilo procurando no sobrepasar la temperatura de 25°C. Después de cinco horas de agitación se añaden 0,5ml de cloroformiato de metilo. El medio de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante una noche. Se añaden 30ml de agua, el precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de agua y se seca sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 956mg de 2-imino-6-[(metoxycarbonil)oxi]-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,53 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): $m/z = 283$ [MH+]

Ejemplo 31: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 144mg de 1-ciclopropil-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 14,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y 284mg de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo. Después de filtrar el medio de reacción, el precipitado se lava

dos veces con 5ml de agua y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 229mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 128°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,48 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,61 (m, 1H); 6,93 (s ancho, 1H); 7,04 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,70 a 7,79 (m, 3H); 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,65 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 458 [MH+]

b) La 1-ciclopropil-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 260mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 330mg de ciclopropilamina y durante 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 144mg de 1-ciclopropil-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,29 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 250 [MH+]

Ejemplo 32: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 300mg de 1,6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il-3-(2-metoxietilo) en 22,4ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 303mg de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 315mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 210°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 3,28 (s, 3H); 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,40 (m, 2H); 6,83 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 7,04 (dd, J = 2,5 y

9,0 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,78 (m, 3H); 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 630 [MH+]

Ejemplo 33: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 410mg de 1-[2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 25ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 490mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. El precipitado formado se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 338mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido verde cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 105°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 1,11 a 1,45 (m extendido, 5H) ; 1,67 (m, 2H); 1,91 (m, extendido, 1H); 2,50 (m enmascarado, 1H); 2,82 (m extendido, 2H); 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H); de 3,23 a 3,64 (m extendido, parcialmente enmascarado, 2 H); 6,70 (m ancho, 1H); 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); de 7,22 a 7,37 (m extendido, 5H); 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,70 a 7,81 (m, 4H); 10,75 (m ancho, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 619 [MH+]

b) La 1-[2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 1,46g de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etanamina. Después de 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 410mg de 1-[2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,14 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES⁺): m/z= 411 [MH⁺]

Ejemplo 34: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 421mg de 1-[2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 25,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 502mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. El precipitado formado se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca bajo corriente de aire. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 311mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 102°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 2,33 a 2,46 (m, 10H); 3,25 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 3,46 (s, 2H); 6,78 (m ancho, 1H); 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); de 7,20 a 7,33 (m, 5H); 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,70 a 7,80 (m, 4H); 11,05 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES⁺): m/z= 620 [MH⁺]

b) La 1-[2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 440mg de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)etanamina. Después de 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], se obtienen 421mg de 1-[2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de una laca amarilla cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,14 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES⁺): m/z= 412 [MH⁺]

Ejemplo 35: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperidin-4-iletil]carbamoil]-amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de sal del ácido trifluoroacético

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperidin-4-iletil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de sal del ácido trifluoroacético puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 120mg de 4-(2-[[6-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino}etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 5ml de diclorometano y 0,174 ml de ácido trifluoroacético. Se obtienen 25mg de una sal del ácido trifluoroacético de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-piperidin-4-iletil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 240°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 1,20 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,50 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 3,18 (m, 2H); 6,77 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,03 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,70 a 7,82 (m, 4H); 8,76 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES⁺): m/z= 529 [MH⁺]

b) El 4-(2-[[6-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-amino}etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 230mg de 4-(2-[[6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-amino}etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 5,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 149mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 120mg de 4-(2-[[6-[[2,6-diclorofenil]sulfonil]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino}etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de una laca incolora cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice= 0,44 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES⁺): m/z= 629 [MH⁺]

c) El 4-(2-[[6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino}etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 400mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 1,6g de 4-(2-aminoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Después de 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad

microondas, la mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 230mg de 4-(2-[[[6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino]etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de una laca amarilla cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,39 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 421 [MH+]

Ejemplo 36: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[[2-piperacin-1-iletíl)carbamoil]-amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[[2-piperacin-1-iletíl)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 307mg de 4-(2-[[[6-[[[2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino]etil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo en 5ml de diclorometano y 0,443 ml de ácido trifluoroacético. Después de los tratamientos, el resto se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 120mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[[piperacin-1-iletíl)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 158°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,32 (m, 4H); 2,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,71 (m, 4H); 3,25 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,75 (m ancho, 1H); 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,80 (m, 4H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 530 [MH+]

b) El 4-(2-[[[6-[[[2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-amino]etil) piperacin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 589mg de 4-(2-[[[6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]-amino]etil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo en 14ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 377mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. El precipitado formado se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca bajo corriente de aire. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 229mg de 4-(2-[[[6-[[[2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi]-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino]etil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,45 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): m/z = 630 [MH+]

c) El 4-(2-{[(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino}etil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 500mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 2g de 4-(2-aminoetil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo durante 25 minutos a 150°C en la cavidad microondas. Después de cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 589mg de 4-(2-{[(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino}etil)piperacin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un merengue amarillo claro cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,166 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): m/z = 422 [MH+]

Ejemplo 37: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 300mg de 1-6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il-3-(2-metoxietil), 22,44ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 278mg de cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo. Después de cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 235mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 187°C y a más de 260°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,46 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,40 (m, 2H); 6,84 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,59 a 7,71 (m, 2H); 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z = 240 [MH+]

Ejemplo 38: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-{[(2-morfolin-4-iletíl)-carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 234mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 18,1ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y 329mg de cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo. Después de recrystalizar en acetonitrilo, se obtienen 196mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 131°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 2,36 a 2,44 (m ancho, 6H); 2,46 (s, 3H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,77 (m ancho, 1H); 6,97 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,43 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,67 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,95 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 240 [MH+]

Ejemplo 39: 2-amino-4,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2-amino-4,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 500mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 15,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 445mg de cloruro de 2-amino-4,6-diclorobencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida a una temperatura de 35°C. Se obtienen 110mg de 2-amino-4,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 128°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,40 (m, 6H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,75 (s ancho, 2H); 6,82 (m ancho, 1H); 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,04 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,78 (s ancho, 1H); 11,1 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 546 [MH+]

Ejemplo 40: 2-clorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2-clorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletíl]carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 245mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletíl)urea en 7,6ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y 0,114 ml de cloruro de 2-clorobencenosulfonilo. Se obtienen 126mg de 2-clorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletíl]carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 100°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,40 (m, 6H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,77 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); de 7,48 a 7,58 (m, 2H); 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,81 (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); de 7,86 a 7,93 (m, 2H); 11,0 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 497 [MH+]

Ejemplo 41: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

Se introducen en un matraz de tres bocas 217 mg de 1H-benzotriazol-1-ol, 308 mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato y 151mg de ácido ciclopropanocarboxílico en 10ml de DMF. La disolución se agita durante aproximadamente 1 hora a una temperatura cercana a 20°C. A esta disolución se añaden 500 mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1,3- benzotiazol-6-ilo en 10 ml de DMF. Después de aproximadamente 20 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 75 mg de ácido ciclopropanocarboxílico y se deja en agitación durante 24 horas adicionales. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el resto se recoge con 50ml de agua y se extrae tres veces con 50ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura del baño de 50°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/acetonitrilo/metanol (95/4/1 en volúmenes)], se obtienen 213 mg de un sólido que se cromatografía en columna de sílice [eluyente: diclorometano/acetonitrilo (95/5 en volúmenes)] y se obtienen 143 mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 145°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: de 0,92 a 0,98 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 7,14 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); 7,42 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,93 (m, 1H); 12,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: Cl: m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

b) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 1g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol en 66ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N se añaden 1,279g de cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo. La disolución se agita 5 días a una temperatura cercana a 20°C. Después de añadir 10ml de agua, el precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con 3ml de agua helada y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 2,1g de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo rosado cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 179°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: El: $m/z = 342$ $[\text{M}^+]$

Ejemplo 42: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 450mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 178mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 253mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato y de 207mg de ácido ciclopropanocarboxílico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano], se obtiene un sólido blanco que se recoge con 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 108mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 245°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: de 0,92 a 0,99 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 7,12 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,73 a 7,81 (m, 3H); 7,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 10,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: Cl: $m/z = 443$ $[\text{MH}^+]$

b) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41b pero a partir de 1g de 2-amino-1,3-

benzotiazol-6-ol, de 66ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 1,48g de cloruro 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Se obtienen 2,06g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido marrón cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 198°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 6,87 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,66 (s ancho, 2H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H)

Espectro de masas: EI: m/z = 374 [M⁺]

Ejemplo 43: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 375mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 148mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 211mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato y de 302mg de ácido 3-piridin-3-ilpropanoico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtiene un sólido blanco que se recoge con 10ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 60mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 240°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,10 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,31 (dd, J = 5,5 y 8,5 Hz, 1H); de 7,64 a 7,80 (m, 5H); 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,39 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 12,5 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: ES⁺: m/z= 508 [MH⁺]

Ejemplo 44: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-morfolin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-morfolin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 440mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 10ml de DMF, de 174mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 247mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato y de 562mg de ácido 3-morfolin-4-ilpropanoico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtiene un sólido blanco que se

recoge con 5ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 124mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-morfolin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 179°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,39 (m, 4H); 2,65 (s, 4H); 3,55 (m, 4H); 7,11 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,70 a 7,80 (m, 3H); 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,3 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 516 [MH⁺]

Ejemplo 45: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(piridin-3-ilacetil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(piridin-3-ilacetil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 375mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 149mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 211mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etilcarbodiimida clorhidrato y de 274mg de ácido piridin-3-il-acético. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtiene un sólido blanco que se recoge con 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión y se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo. Se obtienen 330mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(piridin-3-ilacetil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 218°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 3,90 (s, 2H); 7,13 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,37 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,80 (m, 5H); 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,48 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,53 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 12,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 494 [MH⁺]

Ejemplo 46: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxycarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxycarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 1g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en 25ml de piridina se añaden 0,308ml de cloroformiato de metilo. La disolución se agita a una temperatura cercana a 20°C durante una noche. Después de añadir 0,62ml de cloroformiato de metilo la mezcla se agita

durante 72 horas a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 50ml de agua, el precipitado formado se filtra con succión, se lava tres veces con 10ml de agua y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 785mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxycarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: superior a 260°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN a 400MHz : 3,78 (s, 3H); 7,09 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,71 a 7,80 (m, 3H); 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,2 (m ancho, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 433 [MH+]

Ejemplo 47: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 324mg de 4-{3-[(6-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 10ml de diclorometano y 0,49ml de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/3/0,5 en volumen)], el sólido obtenido se concentra en 5ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 3ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 87mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 134°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN a 400MHz : 1,03 (m, 2H); 1,33 (m, 1H); 1,54 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); de 2,42 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,95 (m, 2H); 7,10 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,71 a 7,80 (m, 3H); 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 514 [MH+]

b) El 4-{3-[(6-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 720mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 285mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 403mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etilcarbodiimida clorhidrato y de 1g de ácido 3-[1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)],

se obtienen 324mg de 4-{3-[(6-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un polvo beige rosado cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,64 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: ES+: m/z = 614 [MH⁺]; m/z = 558 [MH⁺] - terbutilo (pico base)

Ejemplo 48: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 837mg de 4-{4-[(6-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 10ml de diclorometano y 1,22ml de ácido trifluoroacético. El sólido beige obtenido se concentra en 10ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 157mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 114°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,10 (m, 2H); 1,22 (m, 2H); 1,40 (m extendido, 1H); de 1,56 a 1,76 (m, 4H); 2,47 (m parcialmente enmascarado, 2H); 2,63 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,72 a 7,81 (m, 3H); 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 528 [MH⁺]

b) El 4-{4-[(6-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 800mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 15ml de DMF, de 317mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 448mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato y de 1,15g de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]butanoico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 837mg de 4-{4[(6-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-oxobutil}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un merengue beige cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,52 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: ES+: $m/z = 628$ [MH+]

Ejemplo 49: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 450mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 189mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 267mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato y de 219mg de ácido ciclopropanocarboxílico.

Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtiene un sólido que se recoge con 10ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 115mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 128°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 0,90 a 0,98 (m, 4H); 1,98 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 7,05 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); 7,43 (dd, $J = 2,0$ y 7,5 Hz, 1H); 7,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,67 (dd, $J = 2,0$ y 7,5 Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,82 (dd, $J = 2,5$ Hz, 1H); 12,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: ES+: $m/z = 423$ [MH+]

b) El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41b pero a partir de 800mg de 2-amino-benzotiazol-6-ol, de 53ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 1,08g de cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonilo. El precipitado obtenido se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de agua y se seca bajo corriente de aire. Se obtienen 1,34 g de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido marrón claro cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 200°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,46 (s, 3H); 6,83 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,42 (d ancho, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,65 (dd, $J = 1,5$ y 7,5 Hz, 1H); 7,70 (s ancho, 2H).

Espectro de masas: EI: $m/z = 354$ [M+]

Ejemplo 50: 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 63 mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 89,5mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato de 0,067 ml de ácido ciclopropanocarboxílico y de 174 mg de 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo solubilizados en 15 ml de DMF. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (99/1 en volúmenes)], se obtienen 74mg de 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un merengue beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 184°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 0,89 a 0,97 (m ancho, 4H); 1,97 (m, 1H); 7,13 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,03 (s, 2H); 12,65 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 628 [MH⁺]

b) El 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41b pero a partir de 400mg de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol, de 26ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 675mg de cloruro de 2,4,6-tricloro-bencenosulfonilo. Después de cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 174mg de 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de una laca incolora cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice = 0,36 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: EI: m/z =408 [M⁺]

Ejemplo 51: 2,4-difluoro-6-bromobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,4-difluoro-6-bromobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 6a pero a partir de 375mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 11,6ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 372mg de cloruro de 2,4-difluoro-6-bromobencenosulfonilo.

Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/15 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 348mg de 2,4-difluoro-6-bromobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-

benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 103°C (Banc-Köfler)

Espectro de R.M.N ¹H 400 MHz: 2,40 (m: 6H); de 3,20 a 3,35 (m parcialmente enmascarado: 2H); 3,59 (m: 4H); 6,76 (m: 1H); 7,05 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,70 (m: 1H); 7,77 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,93 (d ancho J = 9 Hz: 1H); de 10,50 a 10,70 (m extendido: 1H).

Espectro de masas: MS: 577(+)=(M+H)(+)

Ejemplos 52 a 79

a) Los derivados de los ejemplos 52 a 79 se han preparado en síntesis paralela de la manera siguiente:

En un Stem, se pone en cada tubo con agitación, una disolución de 100mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(fenoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en 1 ml de tetrahidrofurano. A cada tubo, se añade 1 equivalente de amina y 0,279ml de trietilamina en el caso 66 y 79; después la mezcla se agita aproximadamente 18 horas a una temperatura cercana a 20°C.

Nº de amina	Nombre	Masa	Volumen
G52	1-[4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil] metanamina	41,47 mg	
G53	3-morfolin-4-ilpropan-1-amina	29,13 mg	
G54	N-metil-N-fenilpropano-1,3-diamina	33,18 mg	
G55	2-(4-bencilpiperidin-1-il)etanamina	44,1 mg	
G56	2-pirrolidin-1-iletanamina	23,07 mg	
G57	1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina	31,16 mg	
G58	1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina	31,16 mg	
G59	3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina	25,9 mg	
G60	2-(4-metilpiperacin-1-il)etanamina	28,93 mg	
G61	2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina		0,029 ml
G62	N,N-dimetilpropano-1,3-diamina		0,025 ml

G63	2-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanamina	61,57 mg	
G64	2-piperidin-1-iletanamina		0,028 ml
G65	1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona	28,72 mg	
G66	diclorhidrato de 4-(aminometil)-N,N-dimetilanilina	45,08 mg	
G67	3-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)piperacin-1-il]propan-1-amina	57,73 mg	
G68	3-(4-bencilpiperacin-1-il)propan-1-amina	41,14 mg	
G69	3-(4-metilpiperacin-1-il)propan-1-amina	31,77 mg	
G70	1-(4-morfolin-4-ilfenil)metanamina	38,84 mg	
G71	metanamina 2M en THF		0,101 ml
G72	cicloheptanamina	22,87 mg	
G73	ciclopentanamina	17,2 mg	
G74	propan-2-amina	11,94 mg	
G75	ciclobutanamina	14,37 mg	
G76	2-azepán-1-iletanamina	28,73 mg	
G77	N-metilmetanamina 2M en THF		0,101 ml
G78	1-piridin-3-ilmetanamina		0,020 ml
G79	diclorhidrato de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-2-oxoetanamina	49,95 mg	

A cada tubo, se añaden 5ml de diclorometano y 3ml de una disolución de hidróxido de sodio acuosa 0,1N. Después de agitar durante aproximadamente 2 minutos, la fase acuosa se extrae; se añaden 3ml de agua y después de 2 minutos de agitación, la fase acuosa se extrae y esta operación se repite una vez más. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Los restos se purifican mediante cromatografía flash en columna de sílice y se obtienen los compuestos siguientes:

Ejempl o	Nomenclatura	Cantid ad	Espectr o de masas	Punto de fusión (Kofler) o Rf CCM
52	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([4-(4-metilpiperacin-1-il)bencil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	60,8 mg	XXX	88°C
53	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	50,8 mg	XXX	94°C
54	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-[metil(fenil)amino]propil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	49,5 mg	XXX	68°C
55	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	15,4 mg	XXX	95 °C
56	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-pirrolidin-1-iletil) carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	38,9 mg	XXX	99°C
57	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	27,5 mg	XXX	204°C
58	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	60,1 mg	XXX	210°C
59	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	52,5 mg	XXX	96°C
60	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	33,8 mg	XXX	100°C
61	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-	26,8	XXX	178°C

	(1-metilpirrolidin-2-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	mg		
62	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	45 mg	XXX	100°C
63	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	48,1 mg	XXX	122°C
64	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([(2-piperidin-1-iletil)carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	76,5 mg	XXX	172°C
65	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	45,2 mg	XXX	195°C
66	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([4-(dimetilamino)bencil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	51 mg	XXX	154,5°C
67	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)piperacin-1-il]propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	57 mg	XXX	93°C
68	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(4-bencilpiperacin-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	67,6 mg	XXX	218°C
69	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-(4-metilpiperacin-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	55 mg	XXX	96,5°C
70	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([(4-morfolin-4-ilbencil)carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	35 mg	XXX	177°C
71	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-	12 mg	XXX	Rf CCM

	[(metilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo			sílice=0,38 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].
72	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(cicloheptilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo	40 mg	XXX	163°C
73	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopentilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo	35 mg	XXX	249°C
74	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(isopropilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo	57 mg	XXX	169°C
75	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclobutilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo	20 mg	XXX	Rf CCM sílice=0,32 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10) en volúmenes]
76	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{[(2-azepán-1-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo	60 mg	XXX	146°C
77	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(dimetilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo	15 mg	XXX	Rf CCM sílice=0,36 [eluyente:

				diclorometano/metanol (95/5) en volúmenes)]
78	2,6-diclorobencenosulfonato de 2- {[(piridin-3-ilmetil)carbamoil]amino}-1,3- benzotiazol-6-ilo	60 mg	XXX	227°C
79	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2- (4-bencilpiperacín-1-il)-2- oxoetil]carbamoil]amino)-1,3- benzotiazol-6-ilo	7 mg	XXX	Rf CCM sílice=0,27 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5) en volúmenes)]

b) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(fenoxycarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

Una disolución de 2g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo, 3,34g de cloroformiato de fenilo, de 1,79g de hidrógenocarbonato de sodio en 40ml de tetrahidrofurano y 4 ml de agua se agita durante aproximadamente 60 horas a una temperatura cercana a 20°C.

Después de concentrar a sequedad la mezcla de reacción, el resto se recoge con 20ml de agua. El sólido se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca en estufa a 50°C.

De esta manera se obtienen 2,5g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(fenoxycarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido marrón cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,77 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)].

Espectro de masas: 495(+)=(M+H)(+)(2 Cl presente)

Los resultados obtenidos en RMN para los productos de los ejemplos 52 a 79 se indican como sigue:

Ejemplo 52 :

Espectro RMN ¹H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

2,20 (s, 3H) ; 2,42 (m, 4H) ; 3,09 (m, 4H) ; 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,10 (m ancho, 1 H) ; 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 a 7,81 (m, 4H) ; 10,9 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 53 :

Espectro RMN ¹H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,61 (m, 2H) ; 2,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,33 (m, 4H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ;
3,57 (m, 4H) ; 6,77 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J =
9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,81(m, 4H) ; 10,9 (s ancho, 1 H) .

Ejemplo 54 :

Espectro RMN ¹H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,70 (m, 2H) ; 2,52 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 2,86 (s, 3H) ; 3,19 (q, J =
6,5 Hz, 2H) ; 6,58 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) ; 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 6,81 (m ancho, 1
H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1
H) ; de 7,71 a 7,82 (m, 4H) ; 10,85 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 55 :

Espectro RMN ¹H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

Para este lote, todas las señales son anchas con :

1,20 (m, 2H) ; 1,48 (m, 1 H) ; 1,53 (m, 2H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,36 (m, 2H) ; 2,52 (m
parcialmente enmascarado, 2H) ; 2,84 (m, 2H) ; 3,22 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,67 (m
extendido, 1 H) ; 6,99 (m ancho, 1 H) ; 7,16 (m, 3H) ; 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,51
(m extendido, 1 H) ; de 7,69 a 7,80 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 56 :

Espectro RMN 1 H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1 ,71 (m, 4H) ; 2,51 (m parcialmente enmascarado, 6H) ; 3,30 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 6,82 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,79 (m, 3H) ; 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) ; 10,85 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 57 :

Espectro RMN 1 H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

De 1 ,55 a 2,17 (m, 8H) ; de 2,38 a 2,68 (m parcialmente enmascarado, 4H) ; de 2,86 a 3,01 (m, 3H) ; 3,69 (m, 1 H) ; 3,98 (m, 1 H) ; 6,97 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1 H) ; 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H)

Ejemplo 58 :

Espectro RMN 1 H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

De 1 ,53 a 2,16 (m, 8H) ; de 2,40 a 2,70 (m parcialmente enmascarado, 4H) ; de 2,85 a 3,04 (m, 3H) ; 3,66 (m, 1 H) ; 3,98 (m, 1 H) ; 6,97 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1 H) ; 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H).

Ejemplo 59 :

Espectro RMN 1 H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

1 ,62 (m, 2H) ; 1 ,68 (m, 4H) ; 2,42 (m, 6H) ; 3,20 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,77 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H) ; 10,8 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 60 :

Espectro RMN 1 H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

2,15 (s, 3H) ; de 2,25 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 10H) ; 3,24 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 6,72 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H) ; 11 ,0 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 61 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

1 ,42 (m, 2H) ; 1 ,61 (m, 2H) ; 1,75 (m, 1 H) ; 1 ,88 (m, 1 H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,20 (s, 3H) ; 2,95 (m, 1 H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,80 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,69 a 7,80 (m, 4H) ; 10,85 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 62 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

1,59 (m, 2H) ; 2,13 (s, 6H) ; 2,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,84 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,69 a 7,80 (m, 4H) ; 10,85 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 63 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

1 ,08 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1 ,12 (m, 2H) ; 1 ,26 (m, 1 H) ; 1 ,50 (m, 2H) ; 1 ,58 (m, 1 H) ; 2,45 (m, 2H) ; 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,15 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,73 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,69 a 7,79 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 64 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

1,39 (m, 2H) ; 1,51 (m, 4H) ; 2,36 (m, 6H) ; 3,25 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,73 (m extendido, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,82 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 65 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,63 (m, 2H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,52 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 3,11 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,79 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,80 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 66 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

2,86 (s, 6H) ; 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,00 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H) , 7,04 (m ancho, 1 H) ; 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,52 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,70 a 7,80 (m, 4H) ; 10,85 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 67 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,58 (m, 2H) ; de 2,19 a 2,56 (m extendido parcialmente enmascarado, 8H) ; 2,26 (t, J = 6, Hz, 2H) ; 3,15 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,57 (s, 2H) ; 6,75 (m ancho, 1 H) ; 7,01 (dd ancho J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) , 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 1 H) ; 7,32 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1 H) ; 7,3 (m, 1 H) ; 7,53 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H) ; 10,85 (m extendido 1 H) .

Ejemplo 68 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,58 (m, 2H) ; de 2,19 a 2,55 (m extendido parcialmente enmascarado, 8H) ; 2,29 (t, J = 6, Hz, 2H) ; 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,44 (s, 2H) ; 6,72 (m ancho, 1 H) ;

7,02 (dd, J 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) , de 7,21 a 7,36 (m, 5H) ; 7,57 (d ancho, J = 9,0 Hz 1 H) ; de 7,7 a 7,82 (m, 4H) ; 10,8 (m extendido, 1H) .

Ejemplo 69 :

Espectro RMN 1 H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,60 (m, 2H) ; de 2,05 a 2,70 (m extendido parcialmente enmascarado, 8H) ; 2,13 (s, 3H) ; 2,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,16 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,75 (m ancho, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H) , 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,81 (m, 4H); 10,9 (m extendido, 1H).

Ejemplo 70 :

Espectro RMN 1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

3,06 (m, 4H) ; 3,72 (m, 4H) ; 4,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,98 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,11 (m extendido, 1H) ; 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,50 (m extendido, 1H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H) ; 10,9 (m extendido, 1H) .

Ejemplo 71 :

Espectro RMN 1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

2,71 (d, J = 5,0 Hz, 3H) ; 6,62 (m extendido, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 a 7,81 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1H) .

Ejemplo 72 :

Espectro RMN 1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

De 1,36 a 1,65 (m, 10H) ; 1,83 (m, 2H) ; 3,72 (m, 1H) ; 6,74 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,01 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 a 7,81 (m, 4H); 10,6 (m extendido, 1H) .

Ejemplo 73 :

Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,40 (m, 2H) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,87 (m, 2H) ; 3,98 (m, 1 H) ; 6,76 (d ancho, $J = 6,5$ Hz, 1H) ; 7,02 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H) ; 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,71 a 7,82 (m, 4H) ; 10,5 (m extendido, 1H) .

Ejemplo 74 :

Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H) ; 3,81 (m, 1H) ; 6,81 (d ancho, $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 7,02 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,81 (m, 4H) ; 10,5 (m extendido, 1H).

Ejemplo 75 :

Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,62 (m, 2H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,21 (m, 2H) ; 4,16 (m, 1H) ; 6,98 (m extendido, 1H) ; 7,01 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H) ; 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,80 (m, 4H) ; 10,7 (m extendido, 1H).

Ejemplo 76 :

Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

De 1,50 a 1,68 (m, 8H) ; de 2,46 a 2,69 (m ancho parcialmente enmascarado, 6H) ; 3,22 (m ancho, 2H) ; 6,70 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,79 (m, 3H) ; 7,81 (s ancho, 1 H) ; 11,05 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 77 :

Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

2,98 (s, 6H) ; 7,04 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,53 (m extendido, 1 H) ; de 7,70 a 7,81 (m, 4H) ; 11,25 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 78 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

4,40 (d, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,35 (m extendido masqué, 1 H) ; 7,36 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 5H) ; 8,46 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H) ; 8,53 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1 H) ; 11,0 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 79 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

De 2,31 a 2,43 (m, 4H) ; 3,36 a 3,52 (m, 6H) ; 4,05 (d, J = 5,0 Hz, 2H) ; 6,88 (m extendido, 1 H) ; 6,99 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1 H) ; 7,26 (m, 1 H) ; 7,33 (m, 4H) ; 7,52 (m extendido, 1 H) ; de 7,69 a 7,79 (m, 4H) ; 11,1 (m extendido, 1 H) .

Parte farmacológica:

Protocolos experimentales

A) Ensayo HTRF Met en formato 96 pocillos

En un volumen final de 50µl de reacción enzimática, c-MET 5nM final se incubaba en presencia de la molécula a ensayar (para un intervalo de concentraciones finales de 0,17 nM a 10 µM, DMSO 3% final) en tampón MOPS 10mM pH 7,4, DTT 1mM, Tween 20 0,01%. La reacción se inicia por la disolución de los sustratos para obtener concentraciones finales de poly-(GAT) 1 µg/ml, ATP 10µM y MgCl₂ 5mM. Después de una incubación de 10 min a temperatura

ambiente, la reacción se para mediante una mezcla de 30 μ l para obtener una disolución final de Hepes 50mM pH 7,5, fluoruro de potasio 500mM, BSA 0,1% y EDTA 133mM en presencia de 80ng Estreptavidina 61SAXLB Cis-Bio Int. y 18ng anti-Fosfotirosina Mab PT66-Criptato de Europio por pocillo. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, la lectura se realiza a 2 longitudes de onda 620nm y 665nm en un lector para la técnica TRACE / HTRF y se calcula el % de inhibición según las relaciones 665/620.

B) Inhibición de la autofosforilación de MET; técnica ELISA (pppY1230,1234,1235)

a) Lisados celulares: Sembrar las células MKN45 en placas de 96 pocillos (recubrimiento con polilisina BD) a 20.000 células/pocillo en 200 μ l en medio RPMI + 10%SVF + 1% L-glutamina. Dejar adherir 24h en incubador.

Las células se tratan al día siguiente de la siembra con los productos a 6 concentraciones en duplicado durante 1h. Se tratan al menos 3 pocillos control con la misma cantidad de DMSO final.

Dilución de los productos: Disolución madre 10mM en DMSO puro - Intervalo de 10mM a 30 μ M con un paso de 3 en DMSO puro - Diluciones intermedias a 1/50 en medio de cultivo y toma de 10 μ l que se añaden directamente a las células (200 μ l): intervalo final de 10.000 a 30nM.

Al término de la incubación, eliminar delicadamente el sobrenadante y lavar con 200 μ l de PBS. Después introducir 100 μ l de tampón de lisis directamente en los pocillos en hielo e incubar a 4°C durante 30 minutos. Tampón de lisis: 10mM Tris, HCl pH7,4, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton X-100, 10% glicerol, 0,1% SDS, 0,5% deoxicolato, 20mM NaF, 2mM Na₃VO₄, 1mM PMSF y mezcla de antiproteasas.

Los 100 μ l de lisados se transfieren a una placa de polipropileno de fondo en V y se realiza ELISA enseguida o la placa se congela a -80°C.

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

En cada pocillo de la placa del kit, añadir 70 μ l de tampón de dilución del kit + 30 μ L de lisado celular o 30 μ l de tampón de lisis para los blancos. Incubar durante 2 h con agitación suave a temperatura ambiente.

Lavar 4 veces los pocillos con 400 μ l de tampón de lavado del kit. Incubar con 100 μ l de anticuerpos antifosfo MET durante 1h a temperatura ambiente.

Lavar 4 veces los pocillos con 400 μ l de tampón de lavado del kit. Incubar con 100 μ l de anticuerpos anti HRP de conejo durante 30 minutos a temperatura ambiente (salvo los pocillos sólo con cromógeno).

Lavar 4 veces los pocillos con 400µl de tampón de lavado del kit. Poner 100µL de cromógeno e incubar 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente.

Parar la reacción con 100µl de disolución de parada. Leer inmediatamente a 450nm 0,1 segundos en lector de placas Wallac Victor.

c) Determinación de la proliferación celular por pulso con ^{14}C -timidina

Las células se siembran en placas Cytostar de 96 pocillos en 180µl durante 4 horas a 37°C y 5% CO₂: Las células HCT116 a razón de 2.500 células por pocillo en medio DMEM + 10% de suero de ternera fetal + 1% de L-Glutamina y las células MKN45 a razón de 7.500 células por pocillo en medio RPMI + 10% de suero de ternera fetal + 1% de L-Glutamina. Después de 4 horas de incubación, los productos se añaden en 10µl en disolución 20 veces concentrada según el método de dilución citado para ELISA. Los productos se ensayan a 10 concentraciones en duplicado de 10.000nM a 0,3nM con un paso de 3.

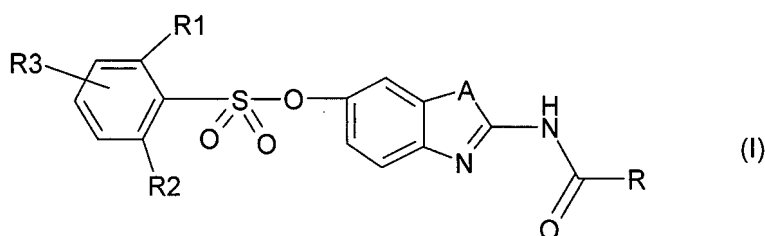
Después de 72 h de tratamiento, añadir 10µl de ^{14}C -timidina a 10µCi/ml para obtener 0,1µCi por pocillo. La incorporación de ^{14}C -timidina se determina con un Micro-Beta (Perkin-Elmer) después de 24 horas de pulso y 96 h de tratamiento.

Todas las etapas del ensayo están automatizadas en las estaciones BIOMEK 2000 o TECAN.

MGM\MGM\ID-213815\WPC12457

REIVINDICACIONES DE SOLICITUD DIVISIONAL

1 - Productos de fórmula (I):



en la que

A representa NH;

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno, átomos de halógeno y radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

y R3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

entendiéndose que al menos uno de R1, R2 y R3 no representa hidrógeno,

R representa el radical NR₄R₅ en el que R₄ y R₅ son tales que uno de R₄ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₄ y R₅ representa un radical alquilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, y NR₆R₇ con R₆ y R₇, idénticos o diferentes, que representan hidrógeno o alquilo o bien R₆ y R₇ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2- Productos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y los radicales alquilo, y R3 representa un átomo de hidrógeno,

eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

3— Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en la que:

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y el radical metilo, y R3 representa un átomo de hidrógeno,

eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

4— Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que

R representa el radical NHalquilo con alquilo que comprende de 1 a 2 átomos de carbono sustituido con un radical alcoxi o morfolino,

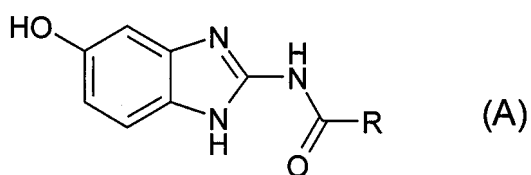
eligiéndose los radicales A, R1, R2 y R3 entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

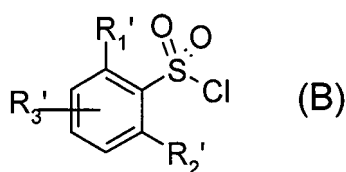
5— Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 10, que responden a las fórmulas siguientes:

- éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2,6-dicloro-bencenosulfónico
 - éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2-cloro--6-metil-bencenosulfónico
 - éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico
 - éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2,6-dicloro-4-trifluorometil-bencenosulfónico
 - éster 2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2,6-dicloro-bencenosulfónico
- así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

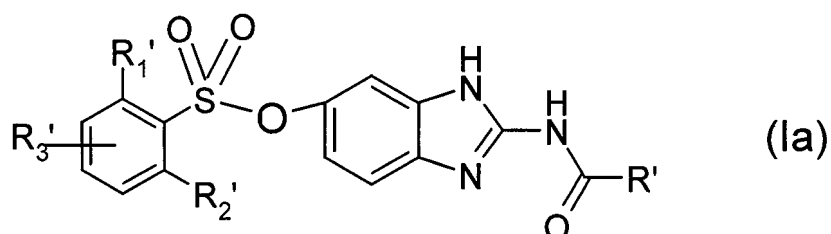
6- Proceso de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (A):



en el que R' tiene el significado indicado en la reivindicación 1 para R en la que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, con un compuesto de fórmula (B):



en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados en la reivindicación 1 respectivamente para R1, R2 y R3 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, para obtener un producto de fórmula (Ia):



en la que R1', R2', R3' y R' tienen los significados indicados anteriormente, productos de fórmulas (Ia) así obtenidos que pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa NH y que, para obtener estos u otros productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- a) una reacción de esterificación de la función ácido,
- b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,
- c) una reacción de reducción de la función carboxilo libre o esterificado en función alcohol,
- d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo o también de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar funciones reactivas protegidas,
- f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
- g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

7- Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este producto o un profármaco de este producto y un soporte aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0027343	
				Bogotá D.C., Marzo 20 de 2012 - 07:28:36	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	185803251	16/03/2012	31.650.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		590.000.00	590.000.00
					\$590.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 08-029983- -00003-0000 Fecha: 2012-03-29 11:39:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 523 RESPUESTA Folios: 138					
Código: 12457-841-041-5					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Marzo 20 de 2012 - 07:28:42					



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ DERIVADOS NUEVOS DE BENCIMIDAZOLES, SU PROCESO DE

PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ AVENTIS PHARMA S.A

DOMICILIO _____ ANTONY, FRANCIA

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

74. APODERADO _____ C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

(FORMA P-10)