



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-89765

21. EXPEDIENTE N°

54. TITULO "DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO AGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR
BETA2"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 277/68

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ,D.C. 27 AGO 2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-089765- -00000-0000

Fecha: 2008-08-27 16:27:33 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 203

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **ALCARAZ, Lilian; LISTER, Andrew y PAIRAUDEAU, Garry.**

Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2007/000233

Fecha: 12/03/07

Publicación Internacional No. WO 2007/106016 A1

Fecha: 20/09/07

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO AGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR BETA2"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 277/68

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
US

14/03/06
24/10/06

60/782,733
60/862,651

⑨

Comprobante de Pago No. 08 - 65,884

Fecha: Agosto 19 de 2008

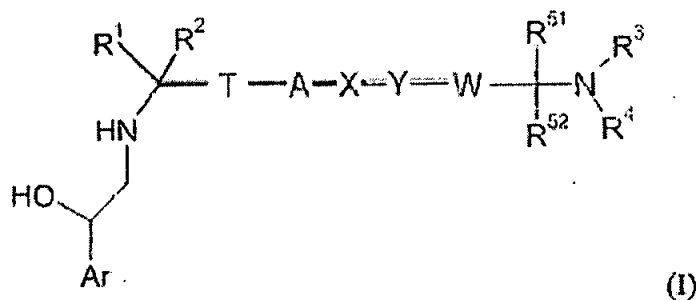
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

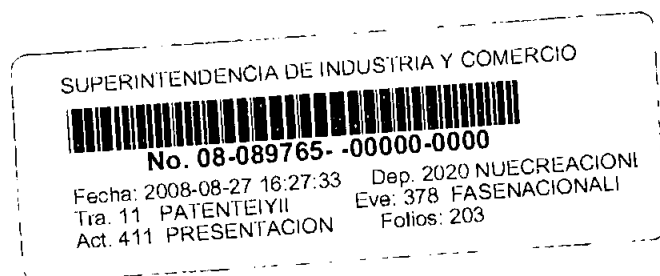
FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

PERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

OFICIAL DE CAJA : 08 - 65.884
: AGOSTO 19 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

NTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891725	19/08/2008	11,400,000.00

***** CONCEPTO *****

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

UNIENTOS UN MIL PESOS

BLE : _____

E CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

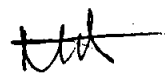
Certificación Notarial

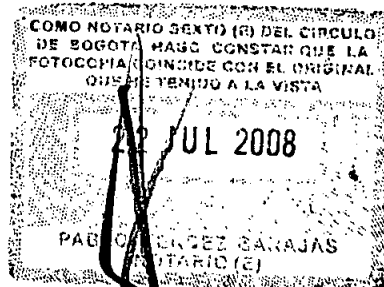
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


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



APOSTILLA

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

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

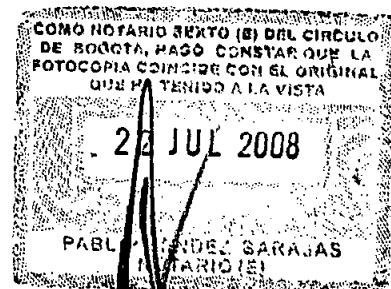
Certificado

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

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

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

2



8

LA ABASTA
12:06
MUESTRAS
DE LA ABASTA

250168
Martha Aramiegas
CAYA FIRMADA RECIBIENDO EL
DOCUMENTO QUE SE PRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEÑALADO (E) DEL CIRCULO
DE NOTARIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO A LA VISTA
22 JUL 2008
PABLO MENDEZ SARAJAS
NOTARIO (E)

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

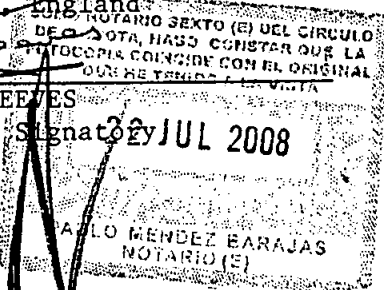
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which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

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

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

SIMON RICHARD REEVES

Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

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

de, AstraZeneca AB,

la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm

, con fecha Oct. 31/1913

y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

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

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

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

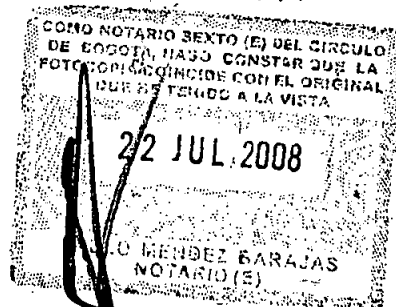
that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes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

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913

and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkes-Barre
Cheshire
England



APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

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

8. Number/sous No **G479981**

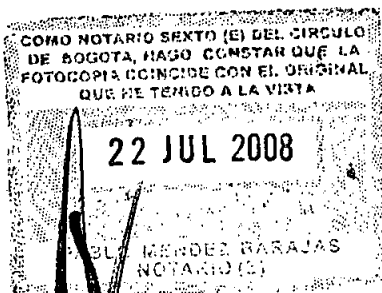
9. Stamp:
timbre:

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



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

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



JOSE LLORED A CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZEN ECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/SE2007/000233

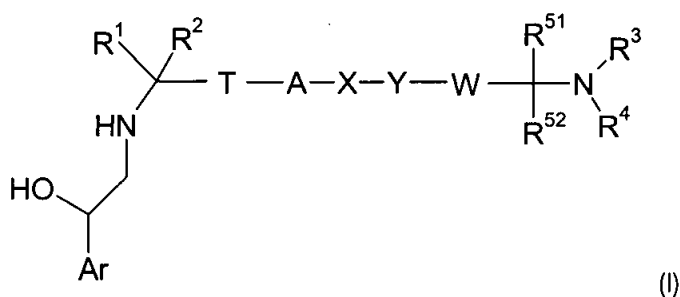
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud: 08-89765				(51) Int Cl: C07D 277/68	
(22) Fecha de solicitud: 27-08-08				(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) ALCARAZ, Lilian; LISTER, Andrew y PAIRAUDEAU, Garry	
	60/782,733	14-03-06	US		
	60/862,651	24-10-06	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14-10-08				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 20/09/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 12/03/07				N° publicación: WO 2007/106016 A1	
No. de solicitud PCT/SE2007/000233					
(54) Título: "DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO AGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR BETA2"					

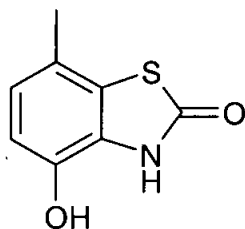
Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



donde: Ar es



R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

T es un enlace, $CR^{33}R^{34}$, $CR^{35}R^{36}CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}CR^{43}R^{44}$;

W es un enlace, $CR^{45}R^{46}$ o $CR^{47}R^{48}CR^{49}R^{50}$.

A es un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;

X es un enlace;

Y un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;

pero A e Y no son ambos un enlace;

R³ y R⁴ son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, NR⁶³R⁶⁴, aril opcionalmente sustituido, fenoxil opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido), heterocidil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, NR⁶⁵R⁶⁶, aril opcionalmente sustituido, fenoxil opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido) o C₃₋₆ cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, NR⁶⁷R⁶⁸, aril opcionalmente sustituido, fenoxil opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido);

o R³ y R⁴ se unen para formar un anillo bicíclico o monocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido por hidroxilo, NR⁶⁹R⁷⁰, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por NR⁵⁵R⁵⁶), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por NR⁵⁷R⁵⁸), fenilo opcionalmente sustituido o fenoxi opcionalmente sustituido; dicho anillo estando opcionalmente fusionado con un grupo arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

todos los grupos fenilo, arilo y heteroarilo antes mencionados son, independientemente, opcionalmente sustituidos por halógeno, CF₃, OCF₃, ciano, CO₂H, OH, nitro, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por NR⁵⁹R⁶⁰), C₃₋₆ cicloalquil (opcionalmente sustituido por NR⁷¹R⁷²), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por NR⁶¹R⁶²), C(O)(C₁₋₆ alquil), C(O)₂(C₁₋₆ alquil), S(O)_rR²⁵, NR²⁶S(O)₂R²⁷, S(O)₂NR²⁸R²⁹, NHC(O)R³⁰, C(O)NR³¹R³² o NR⁵³R⁵⁴;

r es 0, 1 ó 2;

R²⁶, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷² son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R²⁵ y R²⁷ son, independientemente C₁₋₆ alquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27/08/08

(51) Clasificación Internacional: C07D 277/68

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) ALCARAZ, Lilian; LISTER, Andrew y PAIRAUDEAU, Garry

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/782,733	14-03-06	US
	60/862,651	24-10-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-10-08

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

Fecha de presentación de la solicitud: 12/03/07

No. de solicitud PCT/SE2007/000233

(87) Publicación internacional

Fecha: 20/09/07

N° publicación: WO 2007/106016 A1

(54) Título: "DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO AGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR BETA2"

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27/08/08

(51) Clasificación Internacional: C07D 277/68

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): ALCARAZ, Lilian; LISTER, Andrew y PAIRAUDEAU, Garry

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/782,733	14-03-06	US
	60/862,651	24-10-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14/10/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

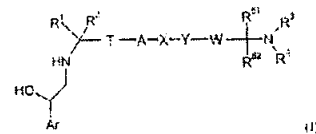
Fecha de presentación de la solicitud: 12/03/07

No. de solicitud PCT/SE2007/000233

(87) Publicación internacional:

Fecha: 20/09/07

No. Publicación: WO 2007/106016 A1

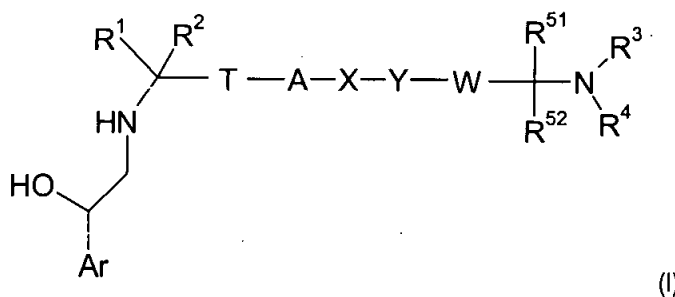


(54) Título: "DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO AGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR BETA2"

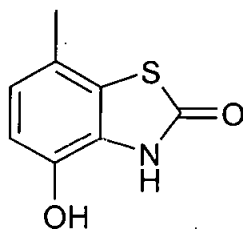
(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula (I):



donde: Ar es



R¹ y R² son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

T es un enlace, CR³³R³⁴, CR³⁵R³⁶CR³⁷R³⁸ o CR³⁹R⁴⁰CR⁴¹R⁴²CR⁴³R⁴⁴;

W es un enlace, CR⁴⁵R⁴⁶ o CR⁴⁷R⁴⁸CR⁴⁹R⁵⁰;

A es un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;

X es un enlace;

Y un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;

pero A e Y no son ambos un enlace;

R³ y R⁴ son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, NR⁶³R⁶⁴, aril opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido), heterociclil (opcionalmente sustituido por hidroxilo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, NR⁶⁵R⁶⁶, aril opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido) o C₃₋₆ cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxilo, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, NR⁶⁷R⁶⁸, aril opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido);

o R³ y R⁴ se unen para formar un anillo bicíclico o monocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido por hidroxilo, NR⁶⁹R⁷⁰, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por NR⁵⁵R⁵⁶), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por NR⁵⁷R⁵⁸), fenil opcionalmente sustituido o fenoxi opcionalmente sustituido; dicho anillo estando opcionalmente fusionado con un grupo aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;

todos los grupos fenil, aril y heteroaril antes mencionados son, independientemente, opcionalmente sustituidos por halógeno, CF₃, OCF₃, ciano, CO₂H, OH, nitro, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por NR⁵⁹R⁶⁰), C₃₋₆ cicloalquil (opcionalmente sustituido por NR⁷¹R⁷²), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por NR⁶¹R⁶²), C(O)(C₁₋₆ alquil), C(O)₂(C₁₋₆ alquil), S(O)_rR²⁵, NR²⁶S(O)₂R²⁷, S(O)₂NR²⁸R²⁹, NHC(O)R³⁰, C(O)NR³¹R³² o NR⁵³R⁵⁴;

r es 0, 1 ó 2;

R²⁶, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷² son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R²⁵ y R²⁷ son, independientemente C₁₋₆ alquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004016601 A1 (NOVARTIS AG), 26 February 2004 (26.02.2004), page 18; page 20, line 9 - line 13, examples 12-13,15-16,19,33,43, claims 1-14, abstract --	1-16,20
P,X	WO 2006056471 A1 (NOVARTIS AG), 1 June 2006 (01.06.2006), page 11, paragraph [0005]-page 12, paragraph [0002], page 15, paragraph [0003], claims 1-10, abstract, compound 10,18 --	1-16,20
A	WO 2005092861 A1 (PFIZER INC), 6 October 2005 (06.10.2005) --	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2007

Date of mailing of the international search report

20-06-2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Helena Melander/CM

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000233

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17-19 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000233

Box II.1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000233

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005070872 A1 (THERAVANCE INC), 4 August 2005 (04.08.2005) --	1-20
A	WO 2005030678 A2 (THERAVANCE INC), 7 April 2005 (07.04.2005) --	1-20
A	WO 2005074924 A1 (NOVARTIS AG), 18 August 2005 (18.08.2005) -- -----	1-20

International patent classification (IPC)

C07D 277/68 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

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

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

Use the application number as username.

The password is **XOAFUCUZUG**.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/05/2007

International application No.
PCT/SE2007/000233

WO	2004016601	A1	26/02/2004	AU	2003255400	A	00/00/0000
				BR	0313723	A	02/08/2005
				CA	2493765	A	26/02/2004
				CN	1301980	C	28/02/2007
				CN	1701064	A	23/11/2005
				EP	1529038	A	11/05/2005
				GB	0218629	D	00/00/0000
				IL	166334	D	00/00/0000
				JP	2005539027	T	22/12/2005
				MX	PA05001613	A	19/08/2005
				NO	20051165	A	04/03/2005
				PL	374314	A	03/10/2005
				RU	2005106846	A	10/01/2006
				US	20060106075	A	18/05/2006
				GB	0220955	D	00/00/0000
WO	2006056471	A1	01/06/2006	GB	0426164	D	00/00/0000
WO	2005092861	A1	06/10/2005	EP	1574501	A	14/09/2005
WO	2005070872	A1	04/08/2005	AR	047098	A	04/01/2006
				AU	2005206510	A	04/08/2005
				CA	2551821	A	04/08/2005
				CN	1910137	A	07/02/2007
				EP	1706371	A	04/10/2006
				KR	20070000466	A	02/01/2007
				NO	20063620	A	06/10/2006
				US	20050159448	A	21/07/2005
WO	2005030678	A2	07/04/2005	AU	2004276254	A	07/04/2005
				BR	PI0414634	A	07/11/2006
				CA	2538037	A	07/04/2005
				CN	1856465	A	01/11/2006
				EP	1687257	A	09/08/2006
				JP	2007505931	T	15/03/2007
				MX	PA06003093	A	20/06/2006
				NO	20061737	A	31/05/2006
				RU	2006113700	A	10/09/2006
				US	20050113411	A	26/05/2005
WO	2005074924	A1	18/08/2005	AR	047962	A	15/03/2006
				AU	2005210140	A	18/08/2005
				CA	2552938	A	18/08/2005
				CN	1917875	A	21/02/2007
				EP	1715860	A	02/11/2006
				GB	0402797	D	00/00/0000
				KR	20060127974	A	13/12/2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 September 2007 (20.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/106016 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 277/68 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

& D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leices-
tershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: **ASTRAZENECA AB**; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

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

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000233

(22) International Filing Date: 12 March 2007 (12.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/782,733 14 March 2006 (14.03.2006) US
60/862,651 24 October 2006 (24.10.2006) US

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

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

(72) Inventors; and

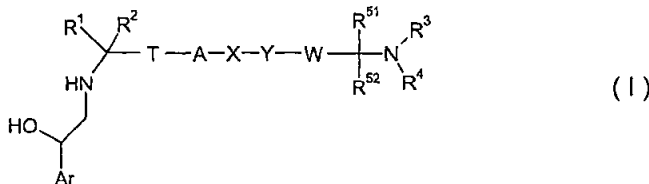
(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALCARAZ, Lillian**
[FR/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). **LISTER,
Andrew** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH
(GB). **PAIRAUDEAU, Garry** [GB/GB]; AstraZeneca R

Published:

— with international search report

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

(54) Title: **BEZOTHIAZOL DERIVATIVES AS BETA2 ADRENORECEPTOR AGONISTS**

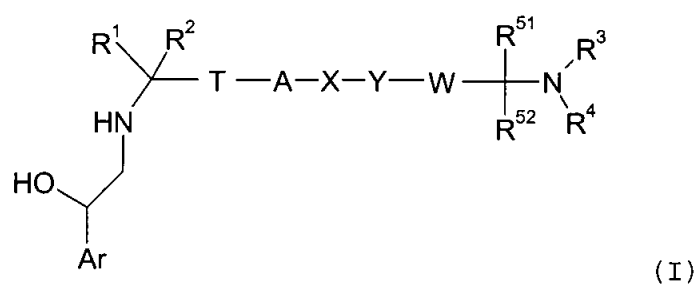


WO 2007/106016 A1

(57) Abstract: The present invention relates to compounds according to formula (I), a process for preparing them, the intermediate compounds of the process and the use of the compounds in the manufacture of a medicament for use in treating diseases such as ARDS, pulmonary emphysema, bronchitis, bronchiectasis, COPD, asthma and rhinitis. The compounds are beta2 adrenoreceptor agonists.

DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO AGONISTAS DEL
ADRENORECEPTOR BETA2

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



La presente invención se relaciona con compuestos de acuerdo con la fórmula (I), un proceso para prepararlos, los compuestos intermediarios del proceso y el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades tales como ARDS, enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasias, COPD, asma y rinitis. Los compuestos son agonistas del adrenoreceptor beta 2.

DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO AGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR
BETA2

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

Los adrenoreceptores son un grupo de receptores acoplados a la proteína G divididos en dos subfamilias principales, α y β . Estas subfamilias se dividen además en subtipos de los
10 cuales la subfamilia β tiene al menos 3 miembros: β_1 , β_2 y β_3 . Los adrenoreceptores β_2 (en lo adelante referidos como receptores β_2) son principalmente expresados en las células del músculo liso.

El agonismo del receptor β_2 sobre el músculo liso de las vías aéreas produce relajación y
15 por lo tanto broncodilatación. A través de este mecanismo, los agonistas de β_2 actúan como antagonistas funcionales para todas las sustancias broncoconstrictoras tal como la histamina y la acetilcolina de ocurrencia natural así como las sustancias experimentales metacolina y carbacol. Los agonistas de β_2 son ampliamente usados para tratar las enfermedades de las vías aéreas incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva
20 crónica (COPD), y esto ha sido ampliamente revisado en la literatura e incorporado en el directorio nacional para el tratamiento de estas enfermedades (British Guideline on the Management of Asthma, NICE guideline No. 12 on the Management of COPD).

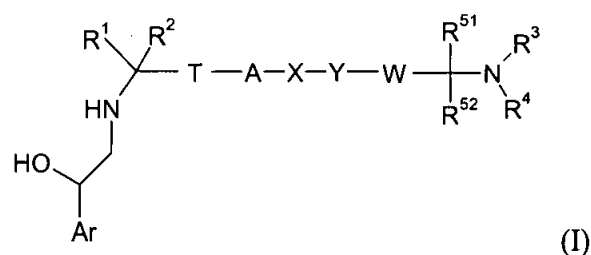
Los agonistas de β_2 se clasifican como de acción corta o de acción larga. Los agonistas de
25 β_2 de acción corta (SABA) tal como el salbutamol tienen una duración de acción de 2–4 horas. Estos son adecuados como medicación de socorro durante un período de broncoconstricción aguda pero no son adecuados como medicación continua debido a que el efecto benéfico de estos fármacos desaparece durante la noche. Los agonistas de β_2 de acción larga (LABA) normalmente tienen una duración de acción de alrededor de 12 horas
30 y son administrados dos veces la día para proporcionar una broncodilatación continua. Estos son particularmente efectivos cuando son administrados en combinación con corticoesteroides inhalados. Este beneficio no se observa cuando los corticoesteroides inhalados se combinan con los SABA (Kips y Pauwels, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*,

2001, 164, 923–932). Los LABA son recomendados como terapia de adición para pacientes que ya reciben corticoesteroides inhalados para el asma para reducir el despertar nocturno y reducir la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad. Los corticoesteroides y LABA son convenientemente coadministrados en un inhalador único para mejorar la conformidad del paciente.

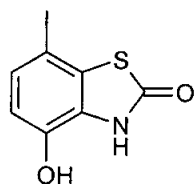
Existen defectos en los LABA existentes y existe la necesidad de un nuevo fármaco en esta clase. El Salmeterol, un LABA comúnmente usado, tiene un margen de seguridad estrecho y efectos secundarios relacionados con el agonismo sistémico de los receptores β_2 (tal como temblor, hipocalcemia, taquicardia e hipertensión) son comunes. El Salmeterol tiene además un largo inicio de acción lo que imposibilita su uso tanto como una terapia de socorro y de mantenimiento. Todos los LABA corrientes son administrados dos veces al día y existe una necesidad médica de tratamientos de una vez al día para mejorar la conformidad del paciente y del tratamiento. Tales compuestos una vez al día, coadministrados con corticoesteroides, se convertirán en el soporte principal del tratamiento del asma (Barnes, *Nature Reviews*, 2004, 3, 831–844). Las ventajas del tratamiento broncodilatador una vez al día en la COPD han sido demostradas con tiotropio, un antagonista muscarínico no selectivo (Koumis y Samuel, *Clin. Ther.* 2005, 27(4), 377–92). Existe, sin embargo, una necesidad de un LABA diario para el tratamiento de la COPD para evitar los efectos secundarios de los anti-muscarínicos tal como el tiotropio.

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

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



donde: Ar es



- R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;
- T es un enlace, $CR^{33}R^{34}$, $CR^{35}R^{36}CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}CR^{43}R^{44}$;
- W es un enlace, $CR^{45}R^{46}$ o $CR^{47}R^{48}CR^{49}R^{50}$;
- 5 A es un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;
- X es un enlace;
- Y un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;
- pero A e Y no son ambos un enlace;
- R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por
- 10 hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, $NR^{63}R^{64}$, aril opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido), heterociclil (opcionalmente sustituido por hidroxilo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, $NR^{65}R^{66}$, aril opcionalmente sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido) o C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxilo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, $NR^{67}R^{68}$, aril opcionalmente
- 15 sustituido, fenoxi opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido);
- o R^3 y R^4 se unen para formar un anillo bicíclico o monocíclico de 4 ó 12 miembros opcionalmente sustituido por hidroxilo, $NR^{69}R^{70}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{55}R^{56}$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por $NR^{57}R^{58}$), fenil opcionalmente sustituido o fenoxi opcionalmente sustituido; dicho anillo estando opcionalmente
- 20 fusionado con un grupo aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;
- todos los grupos fenil, aril y heteroaril antes mencionados son, independientemente, opcionalmente sustituidos por halógeno, CF_3 , OCF_3 , ciano, CO_2H , OH, nitro, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{59}R^{60}$), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por
- 25 $NR^{71}R^{72}$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por $NR^{61}R^{62}$), $C(O)(C_{1-6}$ alquil), $C(O)_2(C_{1-6}$ alquil), $S(O)_rR^{25}$, $NR^{26}S(O)_2R^{27}$, $S(O)_2NR^{28}R^{29}$, $NHC(O)R^{30}$, $C(O)NR^{31}R^{32}$ o $NR^{53}R^{54}$;
- r es 0, 1 ó 2;

$R^{26}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{69}, R^{70}, R^{71}$ o R^{72} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;
 R^{25} y R^{27} son, independientemente C_{1-6} alquil;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor $\beta 2$ selectivos y poseen propiedades que los hacen más adecuados para la administración una vez al día. En particular, los compuestos de la invención son al menos 5 veces (por ejemplo al menos 10
 10 veces) más potentes en el receptor $\beta 2$ comparados con al menos uno de (preferiblemente todos de) los receptores $\beta 1$, $\alpha 1$ o de la dopamina ($D2$).

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (tal como enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos o tautómeros).
 15 La presente invención cubre todos esos isómeros y las mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Sales adecuadas incluyen sales de adición ácidas tal como un mono, di o tri: hidrocloreto (por ejemplo un mono-hidrocloreto o dihidrocloreto), hidrobromuro (por ejemplo un
 20 mono-hidrobromuro o un dihidrobromuro), fosfato, sulfato, acetato, diacetato, fumarato, maleato, malonato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato. Otros ejemplos de sales de adición ácidas son: bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato,
 25 D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxietilsulfonato), 2-mesitilenosulfonato y 2-naftalenosulfonato.

30 La presente invención cubre todas las relaciones permisibles de compuesto de fórmula (I) para sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo mono-hidrobromuro, dihidrobromuro, bis-malonato o una hemi-sal (tal como un hemi-fumarato).

Los compuestos de la invención pueden existir como solvatos (tal como hidratos) y la presente invención cubre todos esos solvatos.

Halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

5

Los grupos alquil y fracciones son de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metil, etil, *n*-propil, *iso*-propil, *n*-butil, *iso*-butil, *tert*-butil, *n*-pentil o *n*-hexil.

El cicloalquil es monocíclico y es, por ejemplo, ciclopropil, ciclopentil o ciclohexil.

10

Heterociclil es un anillo no aromático que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclil es, por ejemplo, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiomorfolinil *S*-óxido, tiomorfolinil *S*-dióxido, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil o tetrahidropiranoil.

15

Cuando R^3 y R^4 se unen para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros (por ejemplo de 5 ó 6 miembros) (por ejemplo un anillo mono-cíclico) dicho anillo es, por ejemplo, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiomorfolinil *S*-óxido o tiomorfolinil *S*-dióxido. Este puede adicionalmente ser azepanil o 1,3-dihidro-*iso*-indolil.

20

Aril es, por ejemplo, fenil o naftil. En un aspecto de la invención aril es fenil.

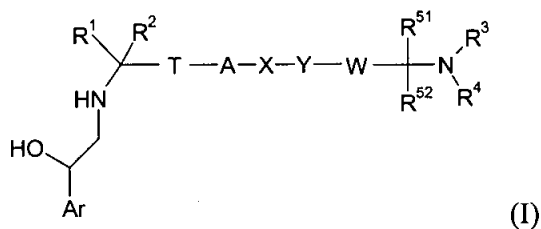
Heteroaril es un heterociclo aromático (por ejemplo 5 ó 6 miembros), opcionalmente fundido a uno o más anillos, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un *N*-óxido del mismo, o un *S*-óxido o *S*-dióxido del mismo. Heteroaril es, por ejemplo, furil, tienil (también conocido como tiofenil), pirrolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, imidazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, 1,2,3-triazinil, 1,2,4-triazinil, 1,3,5-triazinil, indolil, benzo[b]furil (también conocido como benzfuril), benz[b]tienil (también conocido como benztienil o benztiofenil), indazolil, benzimidazolil, benztriazolil, benzoxazolil, benztriazolil, 1,2,3-benzotiadiazolil, un imidazopiridinil (tal como imidazo[1,2-*a*]piridinil), tieno[3,2-*b*]piridin-6-il, 1,2,3-benzoxadiazolil (también conocido como benzo[1,2,3]tiadiazolil), 2,1,3-benzotiadiazolil, benzofurazan (también

25

30

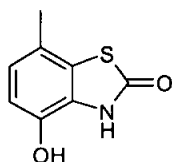
conocido como 2,1,3-benzoxadiazolil), quinoxalinil, una pirazolopiridina (por ejemplo 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil), una purina, quinolinil, isoquinolinil, cinnolinil, un naftiridinil (por ejemplo [1,6]naftiridinil o [1,8]naftiridinil), un benzotiazinil, 4H-benzo[1,4]tiazinil (por ejemplo en una fracción 4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-il); o un *N*-óxido del mismo (tal como un *N*-óxido piridina), o un *S*-óxido o *S*-dióxido del mismo. En un aspecto de la invención heteroaril es piridinil o indolil.

En un aspecto particular la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



10 donde

Ar es



R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

T es un enlace, $CR^{33}R^{34}$, $CR^{35}R^{36}CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}CR^{43}R^{44}$;

15 W es un enlace, $CR^{45}R^{46}$ o $CR^{47}R^{48}CR^{49}R^{50}$;

A es un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;

X es un enlace;

Y un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;

pero A e Y no son ambos un enlace;

20 R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alcoxi, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido) o C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido);

25 o R^3 y R^4 se unen para formar un anillo bicíclico o monocíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{55}R^{56}$) o C_{1-6}

alcoxi, dicho anillo estando opcionalmente fusionado con un grupo aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;

todos los grupos fenil, aril y heteroaril anteriormente mencionados son,

independientemente, opcionalmente sustituido por halógeno, CF_3 , OCF_3 , ciano, CO_2H ,

- 5 OH, nitro, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alcoxi, $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6} \text{ alquil})$, $\text{C}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6} \text{ alquil})$, $\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{25}$, $\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{27}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{30}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ o $\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$;

r es 0, 1 ó 2;

R^{26} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} o R^{56} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6}

- 10 alquil;

R^{25} y R^{27} son, independientemente C_{1-6} alquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

- 15 donde R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno o metil. En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R^1 y R^2 son ambos hidrógeno.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde T es

- 20 CH_2 o CH_2CH_2 . En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde T es CH_2 .

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

donde A es fenil opcionalmente sustituido (por ejemplo fenil no sustituido o fenil

- 25 sustituido por uno o más del mismo o diferente: halógeno, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi o $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4} \text{ alquil})$). En aún un aspecto adicional A es fenil no sustituido.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula

(I) donde A es fenil opcionalmente sustituido y T y X son dispuestos en posición meta o

- 30 para (por ejemplo dispuesto en posición meta) en el anillo fenil de A. En aún un aspecto adicional A es fenil opcionalmente sustituido y T y X son dispuestos en posición meta o para (por ejemplo dispuesto en posición meta) en el anillo fenil de A; Y es un enlace; y W es un enlace o CH_2 (por ejemplo W es un enlace).

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde Y es un enlace o fenil opcionalmente sustituido (por ejemplo fenil no sustituido o fenil sustituido por uno o más del mismo o diferente: halógeno, CF₃, OCF₃, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi o S(O)₂(C₁₋₄ alquil)). En un aspecto adicional Y es un enlace.

5

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R⁵¹ y R⁵² son, independientemente, hidrógeno o metil. En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R⁵¹ y R⁵² son ambos hidrógeno.

10

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde W es un enlace. En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde W es CH₂.

15 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R³ es hidrógeno.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R⁴ es C₁₋₆ alquil sustituido por uno o más de: C₁₋₆ alcoxi, fenil opcionalmente sustituido (por ejemplo fenil no sustituido o fenil sustituido por 1 ó 2 de: halógeno, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, ciano, CF₃ o OCF₃) o heteroaril opcionalmente sustituido (por ejemplo indolil opcionalmente sustituido o piridinil opcionalmente sustituido); o R⁴ es C₃₋₆ cicloalquil sustituido por fenil opcionalmente sustituido (por ejemplo fenil opcionalmente sustituido por halógeno).

25

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R⁴ es C₁₋₆ alquil sustituido por uno o más de: C₁₋₆ alcoxi, fenil opcionalmente sustituido (por ejemplo fenil opcionalmente sustituido por halógeno o C₁₋₄ alcoxi) o heteroaril opcionalmente sustituido (por ejemplo indolil opcionalmente sustituido o piridinil opcionalmente sustituido); o R⁴ es C₃₋₆ cicloalquil sustituido por fenil opcionalmente sustituido (por ejemplo fenil opcionalmente sustituido por halógeno).

30

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R⁴ es C₁₋₆ alquil (tal como C₁₋₄ alquil, por ejemplo CH₂) sustituido por fenil

opcionalmente sustituido (por ejemplo fenil no sustituido o fenil sustituido por 1 ó 2 de: halógeno, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, ciano, CF₃ o OCF₃).

5 En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R⁴ es bencil no sustituido o bencil donde el anillo fenil está sustituido por 1 ó 2 (por ejemplo 1) de: halógeno, C₁₋₄ alquil o C₁₋₄ alcoxi.

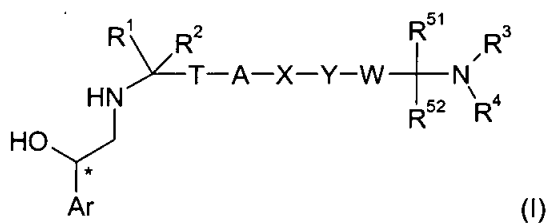
En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R³ y R⁴ se unen para formar un anillo bicíclico o monocíclico de 4 a 12 miembros
10 opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por NR⁵⁵R⁵⁶) o C₁₋₆ alcoxi, dicho anillo estando opcionalmente fusionado con un grupo aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido. R⁵⁵ y R⁵⁶ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil (por ejemplo hidrógeno o C₁₋₄ alquil).

15 En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R³ y R⁴ se unen para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por NR⁵⁵R⁵⁶) o C₁₋₆ alcoxi, dicho anillo estando opcionalmente fusionado con un grupo aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido. R⁵⁵ y R⁵⁶ son, independientemente,
20 hidrógeno o C₁₋₆ alquil (por ejemplo hidrógeno o C₁₋₄ alquil).

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R³ y R⁴ se unen para formar un anillo monocíclico de 4 a 12 miembros (por ejemplo un anillo de 5, 6, 7 ó 8 miembros; tal como un anillo de 5 ó 6 miembros) el cual es no
25 sustituido.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R³ y R⁴ se unen para formar un anillo de 5 miembros, dicho anillo estando fusionado a un grupo fenil opcionalmente sustituido. De esta manera R³ y R⁴, y el nitrógeno al cual ellos están
30 unidos, forman, por ejemplo, un grupo 1,3-dihidroisoindol-2-il.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde el carbono con asterisco en la representación de la fórmula (I) mostrada a continuación tiene la estereoquímica absoluta (R).



Un ejemplo de un compuesto de la invención es:

- 7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-[2-(2-{3-[(2,2-Difenil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-[2-(2-{3-[(2-Cloro-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-1-metil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2-(2-Cloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2-(2-Metoxifenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2*R*-fenilcicloprop-1*S*-ilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2*S*-(4-Fluoro-fenil)-cicloprop-1*R*-ilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-2-metil-propilamino)metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

- 7-{2-[3-(3-{[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-propilamino]-1R-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-1-metil-etilamino]-1R-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 5 4-Hidroxi-7-(1R-hidroxi-2-{2-[4-(2-feniletíl)aminometil]fenil}-etilamino)etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(4-{[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1R-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(4-{[2-(2-Fluorofenil)etilamino]metil}fenil)etilamino]-1R-hidroxi-etil}-4-
- 10 hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(4-{[2,2-difeniletíl)aminometil]fenil}etilamino)-1R-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{2-[2-(4-{[2-(2-metoxifenil)etilamino]metil}fenil)etilamino]-1R-hidroxi-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 15 4-Hidroxi-7-{1R-hidroxi-2-[2-(4-{[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]metil}-fenil)etilamino]etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1R-hidroxi-2-(2-{4-[(2-(2-piridil)etilamino)metil]fenil}-etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1R-hidroxi-2-(2-{4-[(2S-(4-fluorofenil)-cicloprop-1R-
- 20 ilamino)metil]fenil}etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1R-hidroxi-2-(2-{4-[(2S-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(2-{[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1R-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 25 4-Hidroxi-7-[1-hidroxi-2-(2-{2'-[(3-isopropoxi-propilamino)-metil]-bifenil-4-il}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-hidroxi-7-[1R-hidroxi-2-(2-{2'-([1R-feniletíl)amino]metil}bifenil-4-il)etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona;
- 7-(2-{2-[3'-(1,3-Dihidro-*iso*-indol-2-il)metil]-bifenil-4-il}-etilamino)-1R-hidroxi-
- 30 etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-(2-{2-[3'-(Bencilamino-metil)-bifenil-3-il]-etilamino)-1R-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-4-metoxi-fenil)-etilamino]-1R-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;

- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 5 4-Hidroxi-7-(1*R*-hidroxi-2-{2-[3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(metil-fenetil-amino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({2-[3-({[(1*S*)-2-metoksi-1-metiletil]amino}metil)fenil]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona;
- 10 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-({2-[3-({[2-metoksi]fenil-1-metiletil]amino}metil)fenil]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-{2-[3-(isobutilaminometil)fenil]-etilamino}etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 15 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-*iso*-butoxipropilamino)metil]fenil}etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{2'-(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-bifenil-4-il}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 20 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(2-metoksi-etilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 25 7-{2-[2-(3-{2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-(2-{2-[3-(2-Ciclohexilamino-etil)-fenil]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(2-metoksi-bencilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 30 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-[2-(2-metoksi-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-(2-{2-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-fenil]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;

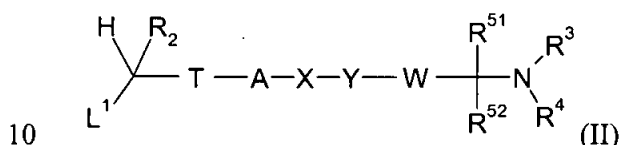
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(1*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 5 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoksi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-(2-{4-piperidin-1-ilmetil} fenil)etilamino)-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 10 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-isopropilaminometil)fenil]etilamino}-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-aminometil)fenil]etilamino}-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 15 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-{2-metoksi}etilaminometil)fenil]-etilamino}-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-hidroxi-etilamino}metil)fenil]etilamino}etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-piridin-2-il-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 20 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1-hidroxi-2-(2-{3-[(2-hidroxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 25 7-[2-(2-{3-[(2-Fluoro-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[(piridin-2-ilmetil)-amino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2-metoksi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 30 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-propoxi-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-isopropoxi-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-[2-(2-{3-[(2-Etoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 5 4-Hidroxi-7-[1-*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[(2-metoxi-bencil)-metil-amino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 10 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-Azepan-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 15 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 20 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-2-metil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-2-metil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 25 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona; o,
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

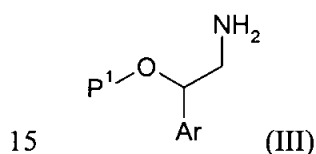
La presente invención proporciona además cada uno de los compuestos listados anteriormente como un compuesto individual, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el definido anteriormente que comprende:

(a) cuando R^1 representa hidrógeno y R^3 y R^4 no representan hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (II)



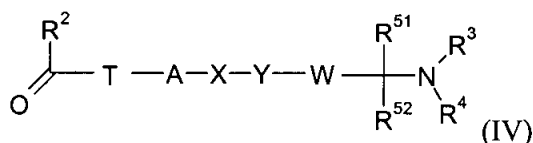
donde L^1 representa un grupo saliente (por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato) y R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo (por ejemplo sal de hidrobromuro o hidrocioruro)



donde Ar es como el definido en la fórmula (I) y P^1 es hidrógeno o un grupo de protección (por ejemplo *tert*-butildimetil silil) en presencia de una base (por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina), seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo usando el complejo ácido hidrofluórico-piridina); o

20

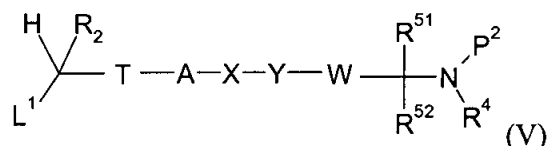
(b) cuando R^1 representa hidrógeno y R^3 o R^4 no representan hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (IV), o una sal adecuada del mismo



25 donde R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una sal adecuada del mismo en presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de

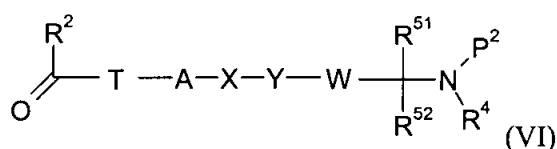
sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio adecuado); o

- (c) cuando R^1 representa hidrógeno y R^3 representa hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (V)



- donde L^1 representa un grupo saliente (por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato), P^2 representa un grupo de protección (por ejemplo *tert*-butilcarbamato) y R^2 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo (por ejemplo sal de hidrobromuro o hidrocloreuro), en presencia de una base (por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina) seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético); o

- (d) cuando R^1 representa hidrógeno y R^3 representa hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

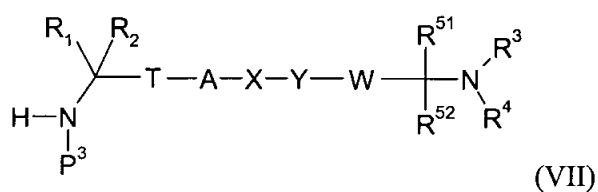


- donde R^2 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (I), P^2 representa un grupo de protección (por ejemplo *tert*-Butilcarbamato) con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo, en presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio adecuado), seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético); o

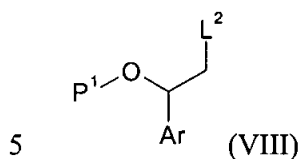
25

- (e) cuando R^3 y R^4 no representan hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (VII), o una sal adecuada del mismo

17



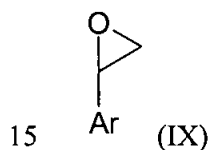
donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (I), P^3 representa hidrógeno o un grupo de activación (por ejemplo 3-nitrofenilsulfonyl) con un compuesto de fórmula (VIII), o una sal adecuada del mismo,



donde Ar es como el definido en la fórmula (I), L^2 representa un grupo saliente (por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato) y P^1 es como el definido en el compuesto de fórmula (III) en presencia de una base (por ejemplo cuando P^3 es hidrógeno, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y, cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonyl, hidruro de sodio o litio di-*iso*-propilamida), seguido por la eliminación de los grupos de protección (por ejemplo usando el complejo de ácido hidrofluórico-piridina, tiofenol, ácido tioacético); o

10

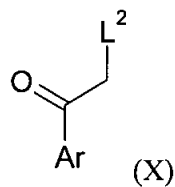
con un compuesto de fórmula (IX), o una sal adecuada del mismo,



donde Ar es como el definido en la fórmula (I) en presencia de una base (por ejemplo cuando P^3 es hidrógeno, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y, cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonyl, hidruro de sodio o litio di-*iso*-propilamida), seguido por la eliminación de los grupos de protección (por ejemplo ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético); o

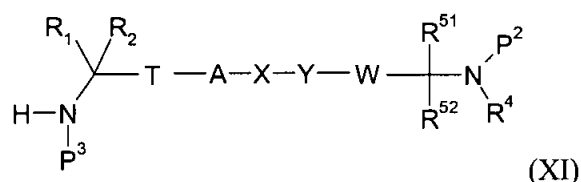
20

con un compuesto de fórmula (X), o una sal adecuada del mismo,



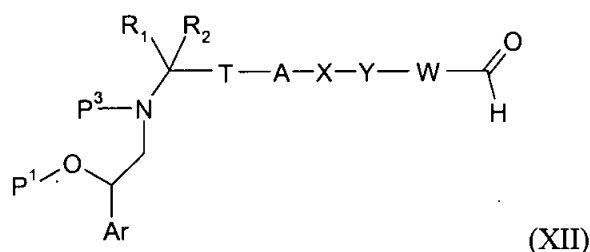
donde Ar es como el definido en la fórmula (I), L^2 representa un grupo saliente (por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato) en presencia de una base (por ejemplo cuando P^3 es hidrógeno, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y, cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonil, hidruro de sodio o litio di-*iso*-propilamida), seguido por la reducción de la cetona (por ejemplo usando borohidruro de sodio o un complejo de catalizador quiral/borano), seguido por la eliminación de los grupos de protección (por ejemplo ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético); o

(f) cuando R^3 representa hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XI)

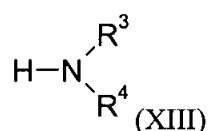


donde R^1 , R^2 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (I), P^2 representa un grupo de protección (por ejemplo *tert*-Butilcarbamato) con un compuesto de fórmula (VIII), (IX) o (X), o una sal adecuada del mismo, en presencia de una base (por ejemplo cuando P^3 es hidrógeno, carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina y cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonil, hidruro de sodio o litio di-*iso*-propilamida), seguido por la eliminación de los grupos de protección (por ejemplo usando ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético); o

(g) cuando R^{51} y R^{52} cada uno representa hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XII)

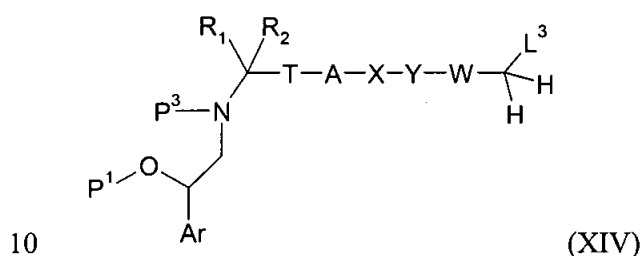


donde Ar, R^1 , R^2 , T, A, X, Y, y W son como los definidos en la fórmula (I), P^1 es como el definido en el compuesto de fórmula (III), P^3 representa un grupo de protección (por ejemplo *tert*-butilcarbamato o 3-nitrofenilsulfonil) con un compuesto de fórmula (XIII), o una sal adecuada del mismo,



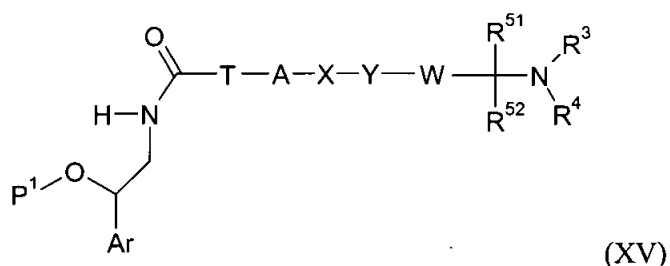
- donde R^3 y R^4 son como los definidos en la fórmula (I), en presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio adecuado), seguido por la eliminación de los grupos de protección (por ejemplo tratamiento con ácido clorhídrico o trifluoroacético; tiofenol, ácido tioacético); o

- (h) cuando R^{51} y R^{52} cada uno representa hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XIV)



- donde Ar, R^1 , R^2 , T, A, X, y W son como los definidos en la fórmula (I), P^1 es como el definido en el compuesto de fórmula (III), P^3 representa un grupo de protección (por ejemplo tert-Butilcarbamato o 3-nitrofenilsulfonilo), L^3 representa un grupo saliente (por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato), con un compuesto de fórmula (XIII) o una sal adecuada del mismo, en presencia de una base (por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina), seguido por la eliminación de los grupos de protección (por ejemplo ácido trifluoroacético, tiofenol, ácido tioacético); o

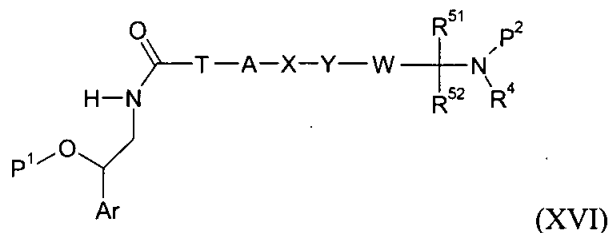
- (i) cuando R^1 y R^2 cada uno representa hidrógeno y R^3 o R^4 no representan hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XV), o una sal adecuada del mismo,



- donde R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (I) y P^1 es como el definido en la fórmula (III) con un agente de reducción adecuado (por ejemplo el

complejo borano tetrahidrofurano o hidruro de aluminio litio), seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo usando un complejo ácido hidrofluórico-piridina); o,

- (j) cuando R^1 y R^2 cada uno representa hidrógeno y R^3 representa hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)



- donde R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (I) y P^2 es como el definido en compuesto de fórmula (XI) con un agente de reducción adecuado (por ejemplo el complejo borano tetrahidrofurano o hidruro de aluminio litio), seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo usando un complejo ácido hidrofluórico-piridina); o,

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i) o (j) llevar a cabo uno o más de los siguientes:

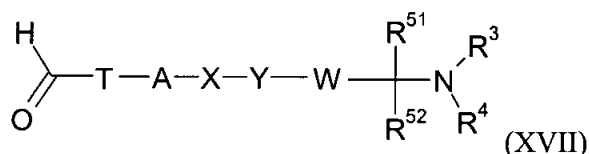
- a) convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención
- b) formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En el proceso (a), (c), (e) y (f), la reacción puede convenientemente llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, etanol, *n*-butanol o dimetil sulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 50 hasta 140°C.

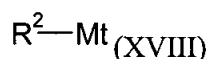
En el proceso (b), (d) y (g), la reacción puede convenientemente llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético *N*-metilpirolidinona, o *N,N*-dimetilformamida que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético.

En el proceso (i) y (j), la reacción puede convenientemente llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 0 hasta 80°C.

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados reaccionando un compuesto de fórmula (XVII), o una sal adecuada del mismo,



- 5 donde R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (XVIII)

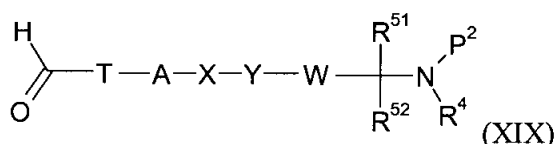


- 10 donde R^2 es como el definido en la fórmula (II) y Mt representa un metal tal como litio o magnesio, o aluminio o boro (por ejemplo metil litio, bromuro de metilmagnesio, hidruro de aluminio litio, borohidruro de sodio) en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter, a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 0 hasta 60°C, seguido por la conversión del grupo hidroxil resultante en un grupo saliente adecuado (por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato).

- 15 Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados reaccionando un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XVIII) en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter, a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 0 hasta 60°C, seguido por la oxidación del grupo hidroxil resultante con un agente de oxidación adecuado (por ejemplo el reactivo de Swern).

20

Los compuestos de fórmula (V) pueden ser preparados reaccionando un compuesto de fórmula (XIX)



- 25 donde P^2 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (V), con un compuesto de fórmula (XVIII) en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter, a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 0 hasta 60°C, seguido por la conversión del grupo hidroxil resultante en un grupo saliente adecuado (por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato).

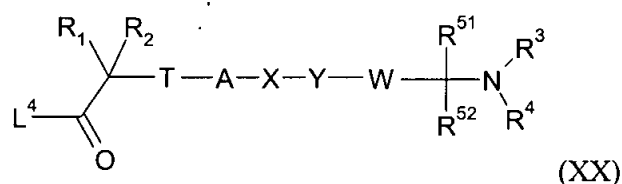
Los compuestos de fórmula (VI) pueden ser preparados reaccionando un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (XIX), seguido por la oxidación del grupo hidroxil resultante con un agente de oxidación adecuado (por ejemplo reactivo de Swern, reactivo de Dess–Martin o piridinoclorocromato) en un disolvente orgánico tal como
5 diclorometano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura, por ejemplo en el rango desde –78 hasta 60°C.

Los compuestos de fórmula (VII) en los cuales R^1 representa hidrógeno y R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (VII) pueden ser preparados
10

(a) reaccionando un compuesto de fórmula (II) con azida de sodio, en un disolvente orgánico por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 25 hasta 85°C, seguido por la reducción del compuesto azido resultante usando un agente de reducción adecuado (por ejemplo
15 trifenilfosfina) en un disolvente orgánico por ejemplo, tetrahidrofurano y agua, y eventualmente seguido por la protección de la amina resultante (por ejemplo tratamiento con 3-nitrofenilsulfonil cloruro en presencia de una base tal como piridina); o,

(b) reaccionando un compuesto de fórmula (IV) con una amina (por ejemplo bencilamina, α -metil bencilamina, 4-metoxibencilamina o 2,4-metoxibencilamina) seguido por la
20 reducción de la imina resultante usando un agente de reducción adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, *N*-metilpirolidinona o *N,N*-dimetilformamida que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético, seguido por la
25 eliminación del grupo de protección bencil resultante usando el reactivo apropiado (por ejemplo hidrógeno y un catalizador adecuado (Paladio sobre carbono o hidróxido de paladio), 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), o nitrato de cerio amonio (CAN)) en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila desde 25
30 hasta 80°C, y eventualmente seguido por la protección de la amina resultante (por ejemplo tratamiento con 3-nitrofenilsulfonil cloruro en presencia de una base tal como piridina);

Los compuestos de fórmula (VII) en los cuales R^1 y R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (VII) pueden ser preparados reaccionando un compuesto de fórmula (XX)



- 5 donde L^4 es un grupo saliente (por ejemplo hidroxil o cloro), R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (VII), con reactivos tal como, cuando L^4 es hidroxil, azida difenilfosfónica, en presencia de una amina (por ejemplo trietilamina), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *tert*-butanol, tetrahidrofurano, diclorometano, agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila desde 25 hasta 100°C, o cuando
- 10 L^4 es cloro, azida de sodio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, éter, *tert*-butanol, tetrahidrofurano, agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila desde 25 hasta 100°C (Angewandte Chemie, 2005, 54, 5188), eventualmente seguido por la protección de la amina resultante (por ejemplo tratamiento con 3-nitrofenilsulfonil cloruro en presencia de una base tal como piridina).

15

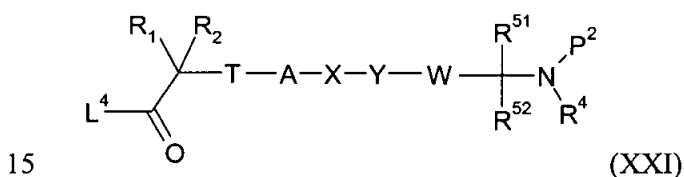
Los compuestos de fórmula (III), (VIII), (IX) y (X) son conocidos en la literatura o pueden ser preparados usando técnicas conocidas.

- 20 Los compuestos de fórmula (XI) en los cuales R^1 representa hidrógeno pueden ser preparados

- (a) reaccionando un compuesto de fórmula (V) con azida de sodio en un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 25 hasta 85°C, seguido por la reducción del
- 25 compuesto azido resultante usando un agente de reducción adecuado (por ejemplo trifenilfosfina o hidrógeno) en un disolvente orgánico por ejemplo, tetrahidrofurano y agua, eventualmente seguido por la protección de la amina resultante (por ejemplo tratamiento con 3-nitrofenilsulfonil cloruro en presencia de una base tal como piridina); o,
- 30 (b) reaccionando un compuesto de fórmula (VI) con una amina (por ejemplo bencilamina, α -metil bencilamina, 4-metoxibencil amina o 2,4-metoxibencil amina), seguido por la

- reducción de la imina resultante usando un agente de reducción adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético *N*-metilpirolidinona, o *N,N*-dimetilformamida que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético, seguido por la
- 5 eliminación del grupo de protección bencil resultante usando el reactivo apropiado (por ejemplo hidrógeno y un catalizador adecuado (Paladio sobre carbono o hidróxido de paladio), 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), o nitrato de cerio amonio (CAN)) en un disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila desde 25
- 10 hasta 80°C, eventualmente seguido por la protección de la amina resultante (por ejemplo tratamiento con 3-nitrofenilsulfonil cloruro en presencia de una base tal como piridina);

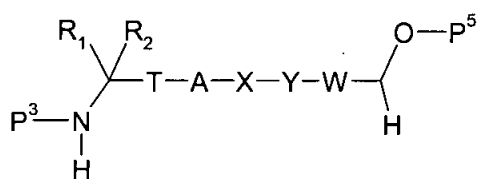
Los compuestos de fórmula (XI) pueden ser preparados reaccionando un compuesto de fórmula (XXI)



- donde L^4 es un grupo saliente (por ejemplo hidroxil o cloro), R^1 , R^2 , P^2 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la fórmula (XI), con reactivos tal como, cuando L^4 es hidroxil, azida difenilfosfónica, en presencia de una amina (por ejemplo trietilamina), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *tert*-butanol, tetrahidrofurano, diclorometano, agua, o
- 20 una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila desde 25 hasta 100°C, o cuando L^4 es cloro, azida de sodio, en un disolvente orgánico, por ejemplo, éter, *tert*-butanol, tetrahidrofurano, agua, o una mezcla de los mismos, a una temperatura que oscila desde 25 hasta 100°C (Angewandte Chemie, 2005, 54, 5188), eventualmente seguido por la protección de la amina resultante (por ejemplo tratamiento con 3-nitrofenilsulfonil cloruro
- 25 en presencia de una base tal como piridina).

Los compuestos de fórmula (XII) pueden ser preparados

(a) reaccionando un compuesto de fórmula (XXII)

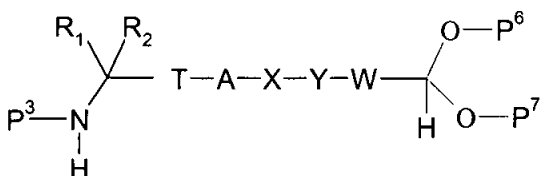


(XXII)

- donde P^5 es hidrógeno o un grupo de protección (por ejemplo *tert*-butildimetilsilil, tetrahidropirano) y R^1 , R^2 , P^3 , T, A, X, Y, y W son como los definidos en la fórmula (XII), con un compuesto de fórmula (VIII), (IX) o (X), o una sal adecuada del mismo, en presencia de una base (por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina cuando P^3 es hidrógeno e hidruro de sodio o litio di-*iso*-propilamida cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonil) en un disolvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirolidinona, tetrahidrofurano, etanol, *n*-butanol o dimetil sulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 50 hasta 140°C, seguido por la eliminación selectiva apropiada del grupo de protección (por ejemplo el complejo de ácido hidrofúrico-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico diluido o resina amberlyst-15 en metanol) y la oxidación del alcohol resultante en el aldehído correspondiente con un agente de oxidación adecuado (piridino clorocromato, reactivo de Dess-Martin o reactivo de Swern); o,

15

(b) reaccionando un compuesto de fórmula (XXIII)

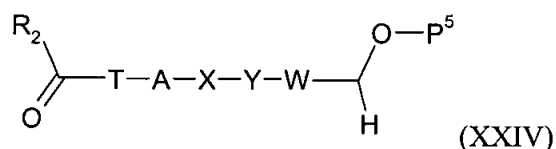


(XXIII)

- donde P^6 y P^7 representan un grupo de protección carbonil acíclico o cíclico (por ejemplo dimetoxi o dietoxi acetal, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano) y R^1 , R^2 , P^3 , T, A, X, Y y W son como los definidos en la fórmula (XII), con un compuesto de fórmula (VIII), (IX) o (X), o una sal adecuada del mismo, en presencia de una base (por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina cuando P^3 es hidrógeno e hidruro de sodio o litio di-*iso*-propilamida cuando P^3 es 3-nitrofenilsulfonil) en un disolvente orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirolidinona, tetrahidrofurano, etanol, *n*-butanol o dimetil sulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 50 hasta 140°C, seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo ácido clorhídrico diluido o resina amberlyst-15 en metanol); o,

25

(c) cuando R^1 representa hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV)

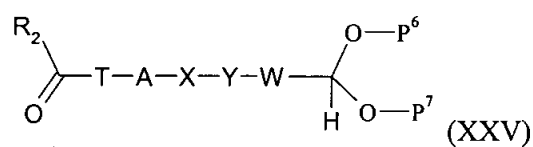


donde P^5 es hidrógeno o un grupo de protección (por ejemplo tert-butildimetilsilil, tetrahidropirano) y R^2 , T, A, X, Y y W son como los definidos en la fórmula (XII), con un

- 5 compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo, en presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio adecuado) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, *N*-metilpirolidinona o *N,N*-dimetilformamida que contiene hasta 10%p de
- 10 agua y ácido acético, seguido por la eliminación selectiva apropiada del grupo de protección (por ejemplo el complejo de ácido hidrofluórico-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico diluido o resina amberlyst-15 en metanol) y la oxidación del alcohol resultante en el aldehído correspondiente con un agente de oxidación adecuado (piridino clorocromato, reactivo de Dess-Martin o reactivo de Swern); o,

15

(d) cuando R^1 representa hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XXV)

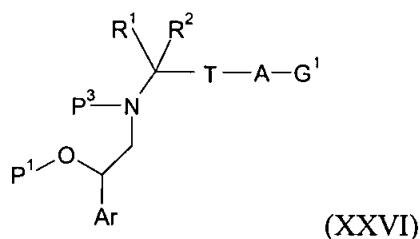


donde P^6 y P^7 representan un grupo de protección carbonil acíclico o cíclico (por ejemplo dimetoxi o dietoxi acetal, 1,3-dioxolano o 1,3-dioxano) y R^2 , T, A, X, Y y W son como

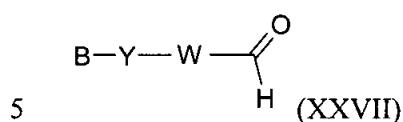
- 20 los definidos en la fórmula (XII), con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo, en presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio adecuado) en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, *N*-metilpirolidinona o
- 25 *N,N*-dimetilformamida que contiene hasta 10%p de agua y ácido acético, seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo ácido clorhídrico diluido o resina amberlyst-15 en metanol).

(e) cuando A e Y no representan un enlace, X representa un enlace, reaccionar un

- 30 compuesto de fórmula (XXVI)

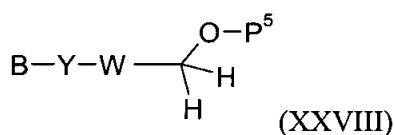


donde Ar, T, A, R¹, R², P¹ y P³ son como los definidos en la fórmula (XII), G¹ es ya sea un átomo de halógeno (por ejemplo bromuro) o un sulfonato (por ejemplo triflato, nonaflato),
1- con un compuesto de fórmula (XXVII), o una sal adecuada del mismo,



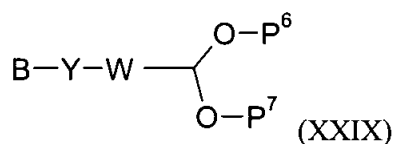
donde Y y W son como los definidos en la fórmula (XII) y B representa un ácido bórico, una funcionalidad de boroato cíclico o acíclico (por ejemplo B(OH)₂, B(OMe)₂, ácido borónico pinacol éster (B(OMe)₂)) o una sal de trifluoroborato (por ejemplo BF₃K⁻) en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y eventualmente de un ligando
10 adecuado,

2- con un compuesto de fórmula (XXVIII), o una sal adecuada del mismo,



donde Y y W son como los definidos en la fórmula (XII), B es como el definido anteriormente y P⁵ es como el definido en la fórmula (XXII) en presencia de un catalizador
15 de metal de transición adecuado y eventualmente de un ligando adecuado, eventualmente seguido por la eliminación selectiva apropiada del grupo de protección (por ejemplo el complejo de ácido hidrofúrico-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico diluido o resina amberlyst-15 en metanol) y la oxidación del alcohol resultante en el aldehído correspondiente con un agente de oxidación adecuado (piridino clorocromato,
20 reactivo de Dess-Martin o reactivo de Swern),

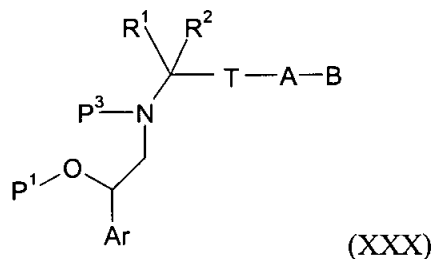
3- con un compuesto de fórmula (XXIX), o una sal adecuada del mismo,



donde Y y W son como los definidos en la fórmula (XII), B es como el definido en el compuesto de fórmula (XXVII) y P⁶ y P⁷ son como los definidos en la fórmula (XXIII), en

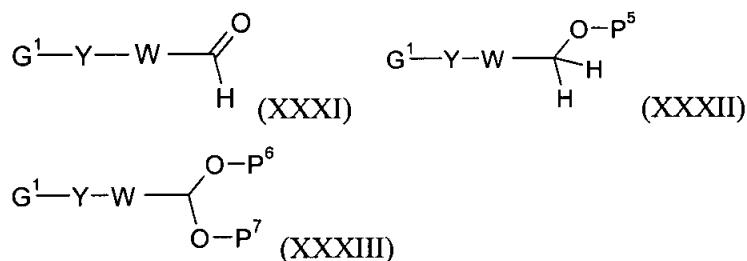
presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y eventualmente de un ligando adecuado, seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo ácido clorhídrico diluido o resina amberlyst-15 en metanol);

- 5 (f) cuando A e Y no representan un enlace y X representa un enlace, reaccionar un compuesto de fórmula (XXX)



donde Ar, T, A, R¹, R², P¹ y P³ son como los definidos en la fórmula (XII), B es como el definido en el compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (XXXI),

- 10 (XXXII) o (XXXIII)



- 15 donde Y y W son como los definidos en el compuesto de fórmula (XII), G¹ es como el definido en el compuesto de fórmula (XXVI), P⁵ es como el definido en el compuesto de fórmula (XXII) y P⁶ y P⁷ son como los definidos en la fórmula (XXIII), en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y eventualmente de un ligando adecuado, seguido por la eliminación del grupo de protección (por ejemplo ácido clorhídrico diluido o resina amberlyst-15 en metanol).

20

Los compuestos de fórmula (XIV) pueden ser preparados convirtiendo el compuesto de fórmula (XII), o un precursor al compuesto de fórmula (XII) como fue descrito anteriormente, seleccionando una secuencia de reacciones apropiadas tal como, por ejemplo, la reducción de un aldehído a un alcohol (por ejemplo borohidruro de sodio), la

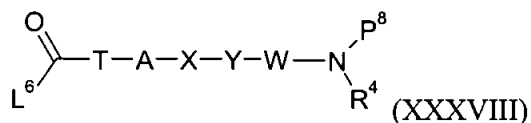
25 eliminación selectiva apropiada del grupo de protección (por ejemplo el complejo de ácido hidrofúrico-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido clorhídrico diluido o resina

amberlyst-15 en metanol) y la conversión de un alcohol en un grupo saliente adecuado (por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato); o,

Los compuestos de fórmula (XV) y (XVI) pueden ser preparados por métodos similares

5

(a) reaccionando un compuesto de fórmula (XXXVIII)



donde T, A, X, Y, W y R^4 son como los definidos en la fórmula (XV), P^8 representa ya sea R^3 como el definido en el compuesto de fórmula (XV) o P^2 como el definido en el compuesto de fórmula (XVI) y L^6 representa hidroxil o un grupo saliente (por ejemplo cloro) con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo.

10

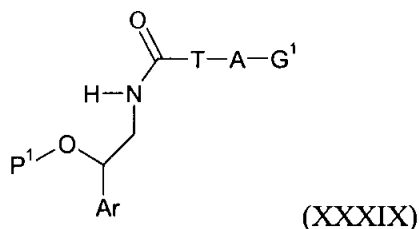
15

Cuando L^6 representa hidroxil, la reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol o O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un disolvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 0 hasta 60°C,

20

Cuando L^6 representa cloro, la reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 0 hasta 25°C o

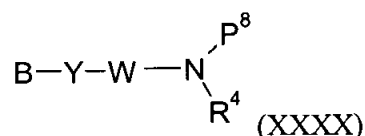
(b) cuando A e Y no representan un enlace y X representa un enlace, reaccionando un compuesto de fórmula (XXXIX)



donde Ar, T, A, y P^1 son como los definidos en la fórmula (XV), G^1 es como el definido en el compuesto de fórmula (XXVI),

25

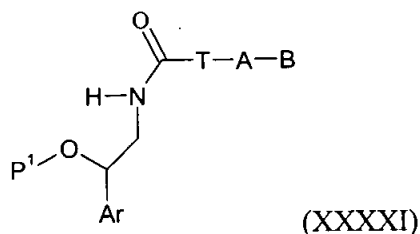
1- con un compuesto de fórmula (XXXX)



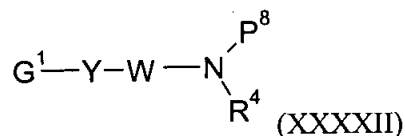
donde Y, R⁴, W y P⁸ son como los definidos en la fórmula (XXXVIII) y B es como el
definido en el compuesto de fórmula (XXVII), en presencia de un catalizador de metal de
transición y eventualmente de un ligando adecuado, seguido por la eliminación de los
5 grupos de protección (por ejemplo tratamiento con ácido hidrofluórico, fluoruro de tetra-

butilamonio o ácido trifluoroacético); o,
2- con un compuesto de fórmula (XXVII), (XXVIII) o (XXIX) en presencia de un
catalizador de metal de transición adecuado y eventualmente de un ligando adecuado,
eventualmente seguido por la eliminación selectiva del grupo de protección y/o un paso de
10 oxidación, seguido por la reacción con un compuesto de fórmula (XIII), o una sal adecuada
del mismo, en presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo
cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un
catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio adecuado), seguido por la
eliminación de los grupos de protección (por ejemplo tratamiento con ácido hidrofluórico,
15 fluoruro de tetra-butilamonio o ácido trifluoroacético); o

(c) cuando A e Y no representan un enlace y X representa un enlace, reaccionando un
compuesto de fórmula (XXXXI)



20 donde Ar, T, A, y P¹ son como los definidos en la fórmula (XV) y B es como el definido
en el compuesto de fórmula (XXVII), con un compuesto de fórmula (XXXXII)



donde Y, R⁴, W y P⁸ son como los definidos en la fórmula (XXXX) y G¹ es como el
definido en el compuesto de fórmula (XXV), en presencia de un catalizador de metal de
25 transición adecuado y eventualmente de un ligando adecuado, eventualmente seguido por
la eliminación del grupo de protección; o

- (d) cuando A e Y no representan un enlace y X representa un enlace, reaccionando un compuesto de fórmula (XXXXI) con el compuesto de fórmula (XXXI), (XXXII) o (XXXIII), en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y eventualmente de un ligando adecuado, eventualmente seguido por la eliminación selectiva del grupo de protección y/o un paso de oxidación, seguido por la reacción con un compuesto de fórmula (XIII), o una sal adecuada del mismo, en presencia de un agente de reducción adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono u óxido de paladio adecuado), seguido por la eliminación de los grupos de protección (por ejemplo tratamiento con ácido hidrofúrico, fluoruro de tetra-butilamonio o ácido trifluoroacético).

- En la preparación de los compuestos de fórmula (XII), (XV) y (XVI), las reacciones anteriores que involucran un catalizador de metal de transición son bien establecidas en la literatura (por ejemplo: Tetrahedron. Lett. 2006, 47, 1525; Tetrahedron. Lett. 2005, 61, 3835; Tetrahedron. Lett. 2004, 45, 8225 y las referencias citadas ahí). Estas pueden ser realizadas bajo numerosas condiciones de reacción y pueden incluir un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), paladio(II) acetato o dicloro-bis-(trifenilfosfina) paladio(II). Las reacciones eventualmente requieren la presencia de un ligando adecuado tal como tri-(fenil)fosfina, tri-(*tert*-butil)fosfina, tri-(*o*-tolil)fosfina, S-Fos, X-Fos y son generalmente realizadas en presencia de una base tal como trietilamina, una sal de carbonato (por ejemplo sodio, potasio, cesio), fluoruro de potasio, una sal de fosfato (por ejemplo fosfato de potasio), en un disolvente orgánico tal como tolueno, agua, etanol, metanol, *tert*-butanol, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metil pirolidinona, o una mezcla de los mismos, y convenientemente realizado en un rango de temperatura desde 25 hasta 140°C. En adición, otros metales de transición también pueden ser usados tal como níquel y cobalto (Tetrahedron. Lett. 2005, 46, 2849; Chem. Lett. 2004, 33, 1740 y las referencias citadas ahí).
- También los procesos anteriores se refieren a pasos de oxidación y reducción simples, estos son realizados bajo condiciones estándares bien establecidas en la literatura (por ejemplo oxidaciones complejas de piridinoazufretrioxido, Dess-Martin, Swern, piridioclorocromato). Estas pueden ser convenientemente realizadas en un disolvente orgánico tal como diclorometano, en un rango de temperatura desde -78 hasta 50°C

(Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section B: Organic Chemistry 2004, 100, 51–70).

Los compuestos de fórmula (XVII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XXII), (XXIII),
5 (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXI), (XXXII),
(XXXIII), (XXXVIII), (XXXIX), (XXXX), (XXXXI) y (XXXXII) están tanto
comercialmente disponibles, conocidos en la literatura, o puede ser fácilmente preparados
por aquellos versados en el arte usando uno de los procesos descritos anteriormente o
usando técnicas conocidas.

10

Será apreciado por aquellos versados en el arte que en los procesos de la presente
invención algunos grupos funcionales tal como grupos hidroxil o amino en los reactivos
pueden necesitar ser protegidos por grupos de protección. De esta forma, la preparación de
los compuestos de fórmula (I) puede incluir, en una etapa apropiada, la eliminación de uno
15 o más grupos de protección.

15

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

20

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos en otros compuestos de fórmula (I)
usando procedimientos estándares.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas
en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: el
asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio,
inducida por fármacos (incluyendo la inducida por NSAID y la aspirina) y asma inducida
30 por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas
de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica
(COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y bronquitis eosinofílica; enfisema,
bronquiectasias; fibrosis quística, sarcoidosis; enfermedad del pulmón del agricultor y
enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar,

30

- incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluyendo la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones por hongos; las complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos trombóticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional y perenne incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfrío común, y la infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; oesofagitis esinófila;
2. huesos y articulaciones: artritis asociada con o incluyendo la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y de cuello;
- osteoporosis; artritis reumatoide y la enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infecciones, como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo la gota úrica, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, inflamación sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; la esclerosis sistémica y la esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias, tendinitis, y miopatías inducidas por fármacos.
3. dolor y remodelación del tejido conectivo de los trastornos músculo esqueléticos originados por lesión [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo

- la artritis reumatoide, osteoartritis, la gota o artropatía de cristal), otra enfermedad de las articulaciones (como la degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como la osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritits, esclerodermia, desorden mixto del
- 5 tejido conectivo, espondiloartropatias o enfermedad periodontal (como periodontitis);
4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardías; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrópico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo,
- 10 penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, patrón de calvicie masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber–Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas y no infecciosas; paniculitis; los linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas
- 15 medicamentosa;
5. ojos: blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis vernal y alérgica perenne; iritis; uveitis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis, infecciones incluyendo virales, micóticas y bacterianas;
- 20 6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis incluyendo la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos fuera del intestino (por ejemplo, la migraña, rinitis o eczema);
- 25 7. abdominal: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis agudas y crónicas, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis;
- 30 enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);
9. rechazo a los injertos: agudo y crónico después, por ejemplo, del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, la piel o la córnea o después de la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra huésped;
10. CNS: la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales incluyendo la CJD y

- nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periféricos), incluyendo el dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico,
- 5 articulaciones y dolor de huesos, dolor derivados de cáncer e invasión del tumor, los síndromes de dolor neuropático incluyendo el diabético, postherpético, y neuropatías asociadas a VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;
11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo la tiroiditis de Hashimoto,
- 10 enfermedad de Graves, Enfermedad de Addison, la diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico;
12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary, y los síndromes paraneoplásicos;
- 15 13. cardiovascular: arteriosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías autoinmunes e inflamatorias incluyendo sarcoidosis miocárdica; lesiones por isquemia-reperusión; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximal y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis venosa
- 20 profunda y las complicaciones de las venas varicosas;
14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo el de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y Linfoma de no-Hodgkin; incluyendo la
- 25 prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos; y,
15. tracto gastrointestinal: La enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no
- 30 inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos fuera desde el intestino, por ejemplo, la migraña, rinitis y eczema.

De esta forma, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el definido aquí anteriormente para su uso en terapia.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el definido aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

- 10 En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que existan indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos "terapéuticamente" y "terapéutico" deben interpretarse en consecuencia.

- La profilaxis se espera que sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o son de otra manera consideradas de riesgo
15 aumentado de, la enfermedad o condición en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellos que han sido identificados mediante tamizado o pruebas genéticas como particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

- 20 La invención también proporciona además un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición inflamatoria (incluyendo una enfermedad o condición de las vías respiratorias obstructiva reversible) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo como el definido aquí anteriormente.

- En particular, los compuestos de esta invención pueden ser usados en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma y rinitis.

- 30 Para los usos terapéuticos antes mencionados la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el rango desde 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal

($\mu\text{g/kg}$) hasta 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Alternativamente, si el compuesto es administrado oralmente, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango desde 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) hasta 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

5

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser utilizados por sí solos, pero por lo general se administran en forma de una composición farmacéutica en la cual los compuestos de fórmula (I) /sal (ingrediente activo) se encuentran en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente

10 aceptable. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas son descritos en, por ejemplo, "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

15

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá de 0.05 a 99% p (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80% p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70% p, y aún más preferiblemente de 0.10 a 50% p, del ingrediente activo, todos los porcentajes por peso se basan en la composición total.

20

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como el definido aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25

La invención proporciona aún adicionalmente un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el definido aquí anteriormente con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (por ejemplo, a la piel o al pulmón y/o vías respiratorias) en forma de, por ejemplo, cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de soluciones o

suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente.

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

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

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

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas las cuales se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo en esferas puede ser relleno en un depósito para fármacos de un inhalador multidosis, por ejemplo, aquel conocido como el Turbuhaler[®] en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que luego es inhalada por el paciente. Con este sistema el ingrediente activo, con o sin una sustancia portadora, es entregado al paciente.

Para la administración oral el compuesto de la invención puede ser administrado con un adyuvante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de la celulosa;

un aglomerante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietileno glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como fue descrito anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de
5 azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede ser recubierta con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto de la invención puede
10 ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietileno glicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes antes mencionados para las tabletas. También formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención pueden ser rellenadas en las cápsulas de gelatina dura.

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

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

25 La invención por lo tanto se relaciona adicionalmente con terapias combinadas donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, es administrado simultáneamente o en forma secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones
30 enumeradas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no limitadas a) la artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, y la enfermedad inflamatoria intestinal, los

compuestos de la invención pueden ser combinados con los siguientes agentes:

antiinflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo, NSAID), incluyendo los inhibidores no selectivos de la ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 de aplicación tópica o sistémica (por ejemplo, piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como el naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas como la fenilbutazona, salicilatos como la aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (como el meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib), donantes de óxido nítrico inhibidores de las ciclo-oxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (ya sea administrado por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular); metotrexato, leflunomida, hidroxiclороquina, d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales como la glucosamina.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de la citoquina, (incluyendo los agentes que actúan en las vías de señalización de las citoquinas como moduladores del sistema SOCS), incluyendo los interferones alfa, beta, y gamma; factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y los inhibidores o antagonistas de las interleuquinas como anakinra; factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) inhibidores como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab, adalimumab, y la CDP-870) y los antagonistas del receptor de TNF incluyendo las moléculas de inmunoglobulina (como etanercept) y los agentes de bajo peso molecular, como pentoxifilina.

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

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quimioquinas tal como un antagonista de CCR1,

CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 para la familia C-X₃-C.

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

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

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

- 30 La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) como una metilxantanina incluyendo la teofilina y la

aminofilina, un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluyendo un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de la PDE5.

5 La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor tipo 1 de la histamina como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicado por vía oral, tópica o parenteral.

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

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

20 La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoreceptores alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina.

25 La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico incluyendo el antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) como la atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de 30 de oxitropio, pirenzapina o telenzepina.

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

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

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

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

La presente invención se relaciona con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio aplicado de manera tópica o sistémica, como la talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

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

La presente invención se relaciona con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacteriano, como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactáma, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de la proteasa como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un nucleósido inhibidor de la transcriptasa

inversa como la didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un
5 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular, como un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los adrenoreceptores beta, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor 2- angiotensina, un agente hipolipemiante, como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de sangre como pentoxifilina; un
10 trombolítico, o un anticoagulante como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

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

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, como un analgésico de acción central o
25 periférica (por ejemplo, un opiáceo o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes anti-depresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esterooidal.

La presente invención se relaciona con la combinación de un compuesto de la invención, o
30 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local de aplicación parenteral o tópica (incluyendo inhalaciones) tal como lignocaína o un derivado del mismo. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en combinación con un agente anti-osteoporosis incluyendo un agente hormonal como el raloxifeno, o un bifosfonato como alendronato.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación plaquetario (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleuquina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo antagonistas VLA -4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasa como un inhibidor de tirosina quinasa (como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (como un inhibidor de una quinasa MAP tales como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa que participa en la regulación del ciclo celular (como una quinasa cilin dependiente); (viii) inhibidor de la deshidrogenasa glucosa-6 fosfato; (ix) antagonista del receptor kinin-B.sub1 o B.sub2; (x) agente contra la gota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfínpirazona o benzbromarona; (xiii) segregador de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) factor de crecimiento de derivados plaquetarios (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos por ejemplo factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista de los receptores taquikinina NK.sub1 o NK.sub3 como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa inducida por óxido nítrico (iNOS); (xxiii) molécula receptor-homólogo quimioatrayente expresada en las células TH2, (como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente de la modulación de la actividad de receptores purinérgicos como P2X7; (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción como, NFkB, API, o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor glucocorticoide (receptor GR).

Cuando una combinación de este tipo es administrada por inhalación, entonces uno o más agentes en adición a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser seleccionados de la lista que comprende:

- un inhibidor PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;

- un agonista del receptor glucocorticoide, {por ejemplo un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide, o agonista del receptor glucocorticoide esteroide (tal como budesonida)};
- un agonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista M1, M2 o M3, tal como un antagonista M3 selectivo) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, telenzepina o un bromuro de glicopirronio (tal como bromuro de R,R-glicopirronio o una mezcla de R,S- y S,R-bromuro deglicopirronio);
- un modulador de la función del receptor quimioquina (tal como un antagonista del receptor CCR1); o,
- un inhibidor de la función quinasa p38.

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

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de ambos, tal como se utiliza en oncología médica, como un agente de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como fluoropirimidina como el 5 fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinosida citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimicótico (por ejemplo, un alcaloide vinca como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide, como el taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina como etopósido, teniposida, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- (ii) un agente citostático como un antiestrogénico (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador hacia abajo del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista LHRH o un agonista LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestágeno (por ejemplo, el acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α - reductasa como finasterida;

- (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerígenas (por ejemplo, un inhibidor de metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función receptor activador del plasminógeno uroquinasa);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo, el anti-erbB2 anticuerpo trastuzumab, o el anti-erbB1 anticuerpo cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la familia tirosina quinasa EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi) quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) o 6-acrilamida-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de derivados plaquetarios, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) un agente antiangiogénico que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo inhibidor del factor de crecimiento del endotelio anti-vascular bevacizumab, un compuesto descrito en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente vascular nocivo como combretastatina A4, o un compuesto descrito en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente utilizado en la terapia antisentido, por ejemplo, uno dirigido a uno de los blancos enumerados anteriormente, como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;
- (viii) un agente usado en una propuesta de terapia génica, por ejemplo propuestos para reemplazar los genes aberrantes tales como el p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, propuesta de GDEPT (terapia profármaco con enzimas dirigidas al gen) como los que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana y propuesta para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como una terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; o
- (ix) un agente utilizado en una propuesta inmunoterapéutica, por ejemplo, propuestas ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citoquinas como la interleuquina 2, interleuquina 4 o factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, propuestas para disminuir la anergia de células T, propuestas que utilizan células inmunes transfectadas como las células

dendríticas transfectadas con citoquinas, propuestas que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y propuestas que utilizan anticuerpos anti- idiotípicos.

La presente invención será ahora explicada adicionalmente con referencia a los siguientes
5 ejemplos ilustrativos.

Métodos Generales

Los espectros ^1H NMR fueron registrados en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o un Varian *Mercury*-VX 300 MHz. Los picos centrales del cloroformo-*d* (δ_{H} 7.27 ppm),
10 dimetilsulfóxido-*d*₆ (δ_{H} 2.50 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_{H} 1.95 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_{H} 3.31 ppm) fueron usados como referencias internas. La cromatografía en columna fue llevada a cabo usando gel de sílice (0.040–0.63 mm, cartuchos KP-Sil biotage preempacados). A menos que se establezca lo contrario, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio
15 y fueron usados como se recibieron.

Los compuestos fueron nombrados usando el programa Autonom.

El siguiente método fue usado para el análisis LC/MS:

20 Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry C₁₈, 2.1 x 50 mm; Masa APCI o multimodo (APCI + ESI; Tasa de flujo 1 ml/min; Longitud de onda 220 nm; Disolvente A: agua + 0.1% TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0.1% TFA; Gradiente 5–95%/B por encima de 2.5 min.

25 La purificación por HPLC preparativa de fase inversa fue llevada a cabo usando un gradiente de acetonitrilo en 0.1% solución TFA acuosa usando el **Método A** en una columna SunFire™ prep C18 OBD™ 5μm 19x50mm (Waters Corporation) a una tasa de flujo de 20 mL/min. o el **Método B** en una columna SunFire™ prep C8 OBD™ 5μm 30x100mm (Waters Corporation) a una tasa de flujo de 35 mL/min o el **Método C**
30 Columna Symmetriprep® C8 5 μm 19 x 50 mm (Waters Corporation) a una tasa de flujo de 20 mL/min.

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

SCX: Extracción en fase sólida basada en sílice con un adsorbente de ácido sulfónico

Tosic-65A: Extracción en fase sólida basada en polímero con un adsorbente de ácido sulfónico.

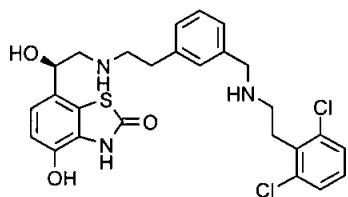
5 Ambas resinas anteriores son condicionadas antes del uso mediante lavado con el disolvente apropiado.

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

Ejemplo 1

10 **Sal de 7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato**



a) Etil éster del ácido (3-formil-fenil)- acético

N-bromosuccinimida (1.78g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (16mg) fueron añadidos
15 a una solución de etil-3-metilfenilacetato (1.76mL) en cloroformo (18mL) y calentada hasta el reflujo durante 3 horas. Al enfriar la mezcla fue diluida con cloroformo (40mL), lavada secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2x50mL), salmuera (50mL), secada (sulfato de sodio) y concentrada. El residuo fue disuelto en dimetilsulfóxido desgasificado con nitrógeno (50mL) y bicarbonato de sodio (13.5g)
20 añadido. La mezcla fue calentada a 100°C, bajo nitrógeno durante 30min. La reacción fue enfriada en un baño de hielo y vertida en salmuera (300mL). La fase acuosa fue extraída con dietil éter (3x300mL). Los productos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio) y concentrados. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con 10% de dietil éter en *iso*-hexano, para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo
25 (1.23g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (s, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.26 (t, 3H).

30 **b) Ácido [3-({*tert*-butoxicarbonil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-amino}-metil)-fenil]-acético**

- 2-(2,6-Diclorofenil)etilamina (0.27g) fue añadida a una solución de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (0.29g) y ácido acético (90µL) en metanol (10mL), agitada a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (0.45g) fue añadido y agitado durante 18 horas, bajo nitrógeno, y luego evaporado. El residuo fue disuelto en etanol (5mL) y aplicado a un cartucho SCX acondicionado (10g Varian). El cartucho fue lavado con etanol (3x20mL) y luego eluido con una mezcla de etanol y solución de amoníaco 0.880 [4:1] (2x15mL). Las fracciones de la elución combinadas fueron concentradas, el residuo fue disuelto en dimetilformamida (5mL) y una solución de di-*tert*-butil dicarbonato (0.49g) en dimetilformamida (0.3mL) fue añadida. La mezcla de reacción fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción fue vertida en agua y extraída con etil acetato (3x50mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50mL), salmuera (50mL), secados (sulfato de magnesio) y evaporados. El residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (10mL) y una solución de hidróxido de litio (216mg) en agua (5mL) añadida. La mezcla resultante fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. El pH fue ajustado a pH~4 con ácido acético y la mezcla concentrada hasta ~2mL. El residuo fue extraído con etil acetato (3x10mL), los productos orgánicos fueron combinados, lavados con salmuera (10mL), secados (sulfato de magnesio) y concentrados para dar el compuesto del subtítulo como una goma (205mg).
- m/z 437 (M-H)- (APCI)
- ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.21 (m, 3H), 7.22 – 7.01 (m, 4H), 4.52 – 4.27 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.42 – 3.26 (m, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). CO₂H no observado.
- c) Sal de 7-{2-[2-(3-{2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato
- Ácido [3-({*tert*-butoxicarbonil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-amino}-metil)-fenil]-acético (205mg), 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (129mg), 4-dimetilaminopiridina (143mg) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro (107mg) fueron combinados en dimetilformamida (5mL). La mezcla resultante fue agitada durante 18 horas, bajo nitrógeno. La reacción fue diluida con metanol (5mL) y cargada en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian). El cartucho fue lavado con metanol (3x20mL) y los productos resultantes del lavado combinados

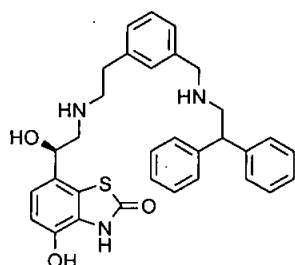
- concentrados. Una porción del residuo (150mg) fue disuelta en tetrahidrofurano seco (10mL) y calentada hasta el reflujo, bajo nitrógeno. El complejo borano-tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano, 0.28mL) fue añadido en forma de gotas y el calentamiento continuó a reflujo durante 1 hora. Al enfriar, unas cuantas gotas de solución de amoníaco 0.880 fueron añadidas y la mezcla de reacción concentrada. El residuo fue suspendido en diclorometano (2mL) y ácido trifluoroacético (0.5mL) añadido. La mezcla de reacción fue agitada durante 20min y concentrada. La purificación fue realizada por HPLC Método C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (17mg).

m/z 532 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

- ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.53 – 6.49 (m, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 3.32 – 3.23 (m, 4H), 3.19 – 2.91 (m, 6H).

15 Ejemplo 2

Sal de 7-[2-(2-{3-[(2,2-difenil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) Ácido (3-{[*tert*-butoxicarbonil-(2,2-difenil-etil)-amino]-metil}-fenil)-acético

- Preparado a partir de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 290mg) y 2,2-difenetilamina (280mg) usando el método del Ejemplo 1 (paso b), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (314mg).

m/z 444 ($M-H$)⁻ (APCI)

- b) 2-{3-[(2,2-Difenil-etilamino)-metil]-fenil}-*N*-[2*R*-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etil]-acetamida**

1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (160mg) fue añadido a una solución de 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (190mg), ácido (3-{[*tert*-butoxicarbonil-(2,2-difenil-etil)-amino]-metil}-fenil)-acético

(314mg) y 4-dimetilaminopiridina (210mg) en dimetilformamida (10mL) y agitada durante 18 horas. La reacción fue concentrada, el residuo disuelto en metanol y cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g, Varian). El cartucho fue lavado con metanol (50mL) y concentrado. El residuo fue disuelto en diclorometano (5mL) y ácido trifluoroacético (0.5mL) fue añadido, la mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos luego concentrada. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de metanol (2.5% a 7.5%) en diclorometano, dio el compuesto del subtítulo como un sólido marrón pálido (130mg).

m/z 554 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.15 (t, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 11H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 2H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 3.18 – 3.10 (m, 1H).

c) Sal de 7-[2-(2-{3-[(2,2-difenil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

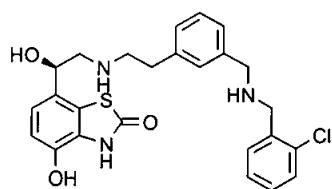
El complejo borano-tetrahidofurano (solución 1M en tetrahidrofurano, 1.2 mL) fue añadido durante 5 horas, a una solución de 2-{3-[(2,2-difenil-etilamino)-metil]-fenil}-*N*-[2*R*-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etil]-acetamida (120mg) en tetrahidrofurano seco (3mL), a 50°C. La reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente, apagada con agua y concentrada. El residuo fue redissuelto en propan-2-ol y cargado en resina Tosic-65A condicionada (5g, Argonaut). La resina fue lavada con acetonitrilo: propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluido con solución de amoníaco 0.880 en propan-2-ol [1:4] (30mL). La fracción eluida fue evaporada y purificada por HPLC Método C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4.9mg).

m/z 540 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.99 – 8.71 (m, 4H), 7.44 – 7.20 (m, 12H), 7.14 – 6.95 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.52 – 6.48 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.44 – 2.81 (m, 6H).

Ejemplo 3

Sal de 7-[2-(2-{3-[(2-cloro-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido (2-clorobencil)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico

2-Clorobencilamina (0.28g) fue añadida a una solución de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a)(0.38g.) y ácido acético (114μL) en etanol (10mL).

- 5 Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (1.27g) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 18 horas. Unas cuantas gotas de solución de amoníaco 0.880 fueron añadidas y la reacción fue concentrada. El residuo fue disuelto en etanol (5mL) y cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian). El cartucho fue lavado con etanol (3x20mL) y eluido con etanol/solución de amoníaco 0.880 [4:1](2x15mL). Las
- 10 fracciones de la elución combinadas fueron evaporadas. El residuo fue disuelto en dimetilformamida (5mL) y una solución de di-*tert*-butil dicarbonato (0.48g) en dimetilformamida (5mL) fue añadida. La mezcla resultante fue agitada durante 18 horas, y luego evaporada. El residuo fue disuelto en etanol (10mL) y cloruro de calcio (0.44g) fue añadido, seguido por borohidruro de sodio (0.30g). La mezcla de reacción fue agitada
- 15 durante 3 horas a temperatura ambiente. Solución de carbonato de potasio acuosa 2M (20mL) fue añadida y la reacción fue concentrada hasta ~20mL. La suspensión acuosa fue extraída con etil acetato (3x100mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (100mL), secados (sulfato de magnesio) y concentrados. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con *iso*-hexano/etil acetato [4:1], para proporcionar el
- 20 compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (330mg).

m/z 376 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 4H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.61 (td, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.39 (s, 9H).

b) Sal de 7-[2-(2-{3-[(2-cloro-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

- Periodinano de Dess-Martin (450mg) fue añadido a una solución de *tert*-butil éster del ácido (2-clorobencil)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico (330mg) en diclorometano seco (30mL) y agitada, bajo nitrógeno, durante 1 hora. La reacción fue vertida en una
- 30 mezcla de etil acetato (30mL), solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada (30mL) y

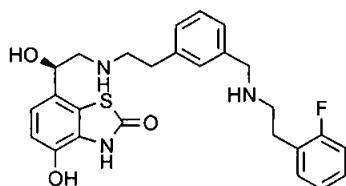
solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (30mL), y fue agitada vigorosamente durante 10 minutos. La fase acuosa fue separada y extraída con etil acetato (30mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50mL), secados (sulfato de magnesio) y evaporados. Una porción del aldehído crudo (220mg) fue disuelta en metanol (10mL) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) fue añadido seguido por ácido acético (22μL) y agitado bajo nitrógeno. Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (36mg) fue añadido y la reacción fue agitada durante 18 horas. La reacción fue apagada con unas cuantas gotas de solución de amoníaco 0.880 y concentrada. El residuo fue disuelto en acetonitrilo/propan-2-ol [1:1] y cargado en resina Tosic-65A condicionada (2g, Argonaut). La resina fue lavada con acetonitrilo/propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol / solución de amoníaco 0.880 [4:1](30mL). La fracción de la elución fue concentrada. El residuo fue disuelto en diclorometano (5mL) y ácido trifluoroacético (2mL) fue añadido, agitado durante 20 minutos y concentrado. La purificación realizada por HPLC, método A, y la subsiguiente trituración con dietil éter proporcionaron el compuesto del título (98mg).

m/z 484 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 – 7.28 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 4H), 3.24 – 2.91 (m, 6H).

Ejemplo 4

Sal de 7-{2-[2-(3-{[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico

Preparado a partir de 2-(2-fluorofenil)etilamina (0.28g) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 0.38g) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (277mg).

m/z 374 ($M+H$)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.29 – 6.99 (m, 8H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 1.36 (s, 9H). OH no observado.

b) Sal de 7-{2-[2-(3-{[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1R-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

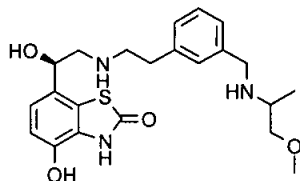
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico (0.277g) y 7-(2-amino-1R-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.1g) usando el método del Ejemplo 3, paso b, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (75mg).

m/z 482 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) δ 11.67 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.23 – 8.77 (m, 4H), 7.49 – 7.01 (m, 8H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.23 – 2.91 (m, 10H).

Ejemplo 5

Sal de 4-hidroxi-7-[1R-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-1R-metil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato y sal de 4-hidroxi-7-[1R-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-1S-metil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-metoxi-1-metil-etil)-carbámico

Preparado a partir de etil éster del ácido 2-amino-1-metoxipropano (180mg) y (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 380mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (152mg).

m/z 324 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 3H), 4.31 (d, 2H), 4.26 – 4.21 (m, 1H), 4.10–3.96 (m, 1H), 3.61 (dt, 2H), 3.39 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.36 (s, 9H) 1.03 (d, 3H).

b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-1-metil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-metoxi-1-metil-etil)-carbámico (152mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-

5 benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.1g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (121mg).

m/z 432 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

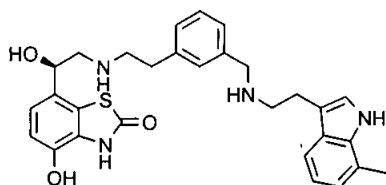
¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.93 (dd, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.56 – 3.52 (m, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H),

10 3.29–3.19 (m, 3H), 3.16–3.08 (m, 3H), 3.06–2.98 (m, 2H), 1.27 (d, 3H). 7H

intercambiables no observados a elevada temperatura.

Ejemplo 6

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[2-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-carbámico

Preparado a partir de 7-metiltriptamina (350mg) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-

20 acético (Ejemplo 1, paso a, 380mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a). La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de iso-hexano/etil acetato [1:1 a 0:1], para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón pálido (440mg).

 m/z 409 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 10.45 (s, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 6.89 – 6.82 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.24 (t, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.89 – 2.81 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

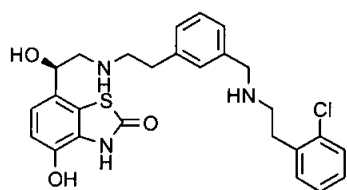
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[2-(7-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.1g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido color canela (37mg).

5 m/z 517 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) 10.65 (s, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.28 – 2.93 (m, 10H), 2.44 (s, 3H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

10 Ejemplo 7

Sal de 7-{2-[2-(3-{[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



15 a) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2-cloro-fenil)-etil]-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico

Preparado a partir de 2-(2-clorofenil)etilamina (310mg) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 380mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (180mg).

m/z 390 (M+H)⁺ (APCI)

20 ¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 7.12 – 7.00 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.62 (td, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.37 (s, 9H).

25 b) 7-{2-[2-(3-{[2-(2-Cloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

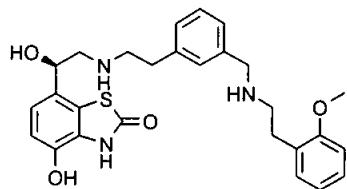
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [2-(2-cloro-fenil)-etil]-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.1g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (90mg).

30 m/z 498 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

^1H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.48 – 7.11 (m, 8H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.95 – 4.86 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.27 – 3.05 (m, 10H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

5 Ejemplo 8

Sal de 7-{2-[2-(3-{[2-(2-metoxifenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



10 a) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2-metoxifenil)-etil]-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico

Preparado a partir de 2-(2-metoxifenil)etilamina (300mg) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 380mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (277mg).

m/z 386 ($M+H$)⁺ (APCI)

15 ^1H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.24 – 7.13 (m, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (dt, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.77 – 2.68 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).

20 b) Sal de 7-{2-[2-(3-{[2-(2-metoxi-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

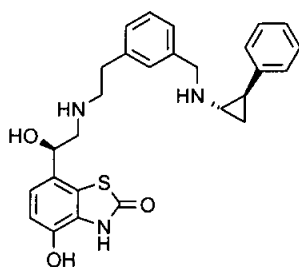
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [2-(2-metoxifenil)-etil]-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico (275mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.1g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (85mg).

25 m/z 494 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

^1H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.49 – 7.23 (m, 5H), 7.19 (d, 1H), 7.06 – 6.90 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.34 – 2.93 (m, 10H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

30 Ejemplo 9

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2*R*-fenilcicloprop-1*S*-ilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2*R*-fenil-cicloprop-1*S*-il)-carbámico

Preparado a partir de la sal 1*S*,2*R*-(2-fenil)ciclopropilamina (-)-tartrato [J.Med.Chem(1986), 29(10), 2044-7] (270mg) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo, 1 paso a, 380mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (100mg).

10 m/z 368 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.25 – 7.00 (m, 9H), 4.47 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.23 (t, 1H), 3.59 (td, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.27 (dddd, 1H), 1.16 – 1.08 (m, 1H).

15 **b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2*R*-fenilcicloprop-1*S*-ilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato**

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2*R*-fenil-cicloprop-1*S*-il)-carbámico (100mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (70mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (64mg).

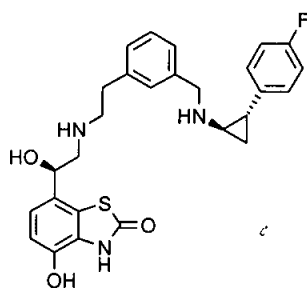
m/z 476 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.39 – 7.14 (m, 7H), 7.08 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.22 – 2.90 (m, 6H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.27 – 1.18 (m, 1H). 7H no observado a elevada temperatura.

25

Ejemplo 10

Sal de 7-{2-[2-(3-{[2*S*-(4-fluoro-fenil)-cicloprop-1*R*-ilamino]-metil]-fenil}-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido (2*S*-(4-fluorofenil)-cicloprop-1*R*-il)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico

- 5 Preparado a partir de la sal 1*R*,2*S*-[2-(4-fluorofenil)]ciclopropilamina (+)-tartrato [WO2000034283] (600mg) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1 paso a, 380mg) usando el método del (Ejemplo 3, paso a) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (226mg).

m/z 386 (M+H)⁺ (APCI)

- 10 ¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.13 – 6.95 (m, 7H), 4.47 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.15 – 1.06 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

b) Sal de (7-{2-[2-(3-{[2*S*-(4-fluoro-fenil)-cicloprop-1*R*-ilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

- 15 Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido (2*S*-(4-fluorofenil)-cicloprop-1*R*-il)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico (226mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) usando el método del (Ejemplo 3, paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (131mg).

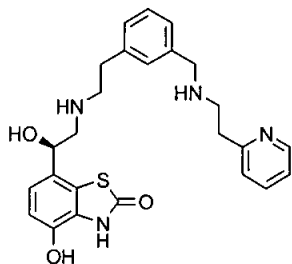
- 20 m/z 494 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.27 – 3.08 (m, 4H), 3.04 – 2.92 (m, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 1H), 1.28 – 1.17 (m, 1H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

25

Ejemplo 11

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-piridin-2-il-etil)-carbámico

Preparado a partir de 2-(2-aminoetil)piridina (240mg) y etil éster del ácido (3-formil-
5 fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 380mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (100mg).

m/z 357 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 8.48 – 8.43 (m, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 3H), 7.11 – 6.99 (m, 3H), 4.31 (s, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.62 (td, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.90 (t, 10 2H), 2.71 (t, 2H), 1.37 (s, 9H).

b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

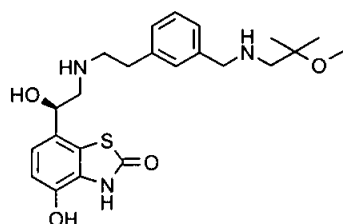
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-piridin-2-il-etil)-carbámico (100mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (50mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (36mg).

m/z 465 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 11.67 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.25 – 8.94 (m, 3H), 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 3.22 – 2.93 (m, 8H). 20

Ejemplo 12

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-2-metil-propilamino)metil]-fenil}etilamino)etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxietil)bencil]-[(2-metoxi-2-metil)propil]carbámico

Preparado a partir de la sal 2-metoxi-2-metilpropilamina oxalato semihidrato (607mg) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 356mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite blanco con agua (454mg).

- 10 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 3H), 4.63 – 4.59 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 9H), 1.16 (s, 6H). OH no observado.

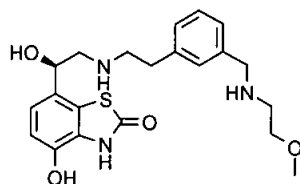
b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-2-metil-propilamino)metil]-fenil}etilamino)etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxietil)bencil]-[(2-metoxi-2-metil)propil]carbámico (153mg) y 7-(2-amino-1-(*R*)-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (100mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación fue realizada por HPLC usando el método A. La sal de trifluoroacetato fue tomada en un poco de acetonitrilo, tratada con un exceso de 2M cloruro de hidrógeno etéreo y evaporada. El residuo fue tomado nuevamente en acetonitrilo, tratado con un exceso de 2M cloruro de hidrógeno etéreo y evaporado. El residuo fue triturado con un poco de éter y filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (80mg). m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Agilent multimodo)

- 25 ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.99 (s, 3H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.03 – 5.00 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.07 – 3.00 (m, 4H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 1.16 (s, 6H).

Ejemplo 13

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona di-hidrocloruro



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-metoxi-etil)-carbámico

- 5 Preparado a partir de 2-metoxietilamina (0.16mL) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 110mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (200mg).

m/z 310 (M+H)⁺ (APCI)

- 10 **b) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona di-hidrocloruro**

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-Hidroxi-etil)-bencil]-(2-metoxi-etil)-carbámico (250mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (100mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar una goma.

- 15 Tratamiento con 2M cloruro de hidrógeno en solución de dietil éter proporcionó el compuesto del título, como un sólido blanco (82mg).

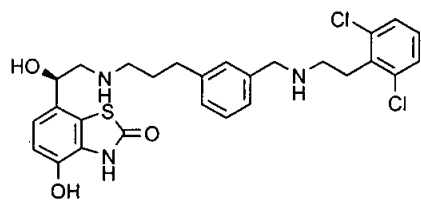
m/z 418 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.02 (dd, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.30 (s, 3H),

- 20 3.24 (t, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 6H).

Ejemplo 14

Sal de 7-{2-[3-(3-{[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-metil]-fenil)-propilamino]-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



25

a) [2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-(3-iodo-bencil)-amina

2-(2,6-Diclorofenil)etilamina (1.0g) y 3-yodobenzaldehído (1.2g) fueron combinados en diclorometano (50mL). Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (2.2g) fue añadido. Después de 3.5 horas, la mezcla de reacción fue vertida en 1M hidróxido de sodio acuoso (200mL) y extraída dos veces con diclorometano. Los productos orgánicos fueron combinados, secados (sulfato de sodio) y evaporados para dar el producto del subtítulo, como un aceite (2.0g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.86 (t, 2H). NH no observado.

10 **b) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-(3-yodo-bencil)-carbámico**
Di-*tert*-butil dicarbonato (1.5g) fue añadido a una solución de [2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-(3-yodo-bencil)-amina (2.0g) en diclorometano (50mL). Después de 18 horas la mezcla de reacción fue evaporada. La purificación realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de *iso*-hexano/diclorometano [1:1 a 0:1] proporcionó el producto del subtítulo como un aceite (2.3g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 3H), 7.11 – 7.01 (m, 2H), 4.48 – 4.22 (m, 2H), 3.52 – 3.31 (m, 2H), 3.27 – 3.10 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

20 **c) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-[3-(3-oxo-propil)-bencil]-carbámico**

tert-butil éster del ácido [2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-(3-yodo-bencil)-carbámico (506mg), cloruro de tetrabutilamonio (280mg), bicarbonato de sodio (210mg), alil alcohol (100μL) y tolueno (20mL) fueron cargados en un matraz, seguido por acetato de paladio (10mg) y la mezcla resultante calentada hasta 80°C, bajo nitrógeno durante 5 horas. Al enfriar, la reacción fue filtrada, el filtrado diluido con tolueno y extraída secuencialmente, dos veces con agua, una vez con salmuera, secada (sulfato de magnesio) y evaporado. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de *iso*-hexano/etil acetato [4:1 a 2:1], dio el producto del subtítulo como un aceite (300mg).

30 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 3H), 7.14 – 7.00 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.49 – 3.31 (m, 2H), 3.26 – 3.12 (m, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.47 (s, 9H).

d) Sal de 7-{2-[3-(3-{[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-propilamino]-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

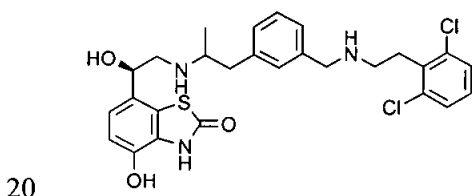
tert-butil éster del ácido [2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-[3-(3-oxo-propil)-bencil]-carbámico (146mg), 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocioruro (100mg) y ácido acético (25μL) fueron combinados en metanol (10mL).

- Después de 1.5 horas, cianoborohidruro de sodio (40mg) fue añadido. Después de 2 horas
 5 solución de amoníaco 0.880 (0.3mL) fue añadida y la mezcla de reacción concentrada y cargada en resina Tosic-65A acondicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo/propan-2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo/propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol / solución de amoníaco 0.880 [4:1] (50mL). La fracción de la elución fue evaporada, tratada con ácido trifluoroacético / acetonitrilo [1:1] (10mL) durante 30 minutos y
 10 evaporada. La purificación fue realizada por HPLC Método A, la evaporación y la trituración con dietil éter dieron el producto del título, como un sólido blanco (70mg).
 m/z 546 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

- ¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.48 – 7.24 (m, 7H), 6.93 (d, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 6H), 2.69 (t, 2H),
 15 2.05 – 1.91 (m, 2H). Protones 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

Ejemplo 15

Sal de 7-{2-[2-(3-{2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-1-metil-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



- a) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-[3-(2-oxo-propil)-bencil]-carbámico

- tert*-butil éster del ácido [2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-[3-(2-oxo-propil)-bencil]-carbámico (Ejemplo 14, paso b) (500mg), tributilestano metóxido (350μL), isoprenil acetato (170μL),
 25 tri-*o*-tolilfosfina (30mg) y tolueno (20mL) fueron cargados a un matraz y la solución desgasificada con nitrógeno durante 5 minutos. Acetato de paladio (10mg) fue añadido y la mezcla resultante calentada hasta 100°C, bajo nitrógeno, durante 3 horas. Al enfriar, fluoruro de potasio (580mg) en agua (3mL) fue añadido, con agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Los sólidos fueron filtrados, y la torta del filtro fue lavada con
 30 etil acetato. El filtrado fue evaporado y purificado en sílice, eluyendo con un gradiente de

iso-hexano/etil acetato [4:1 a 2:1], para dar el producto del subtítulo como un aceite (230mg).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃, 50°C) δ 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.20 – 7.02 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

5

b) Sal de 7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-1-metil-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Tert-butil éster del ácido [2-(2,6-Dicloro-fenil)-etil]-[3-(2-oxo-propil)-bencil]-carbámico (210mg), 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (100mg) fueron combinados en *N*-metilpirrolidin-2-ona (5mL). Después de 30 minutos, triacetoxiborohidruro de sodio (250mg) fue añadido. Después de 3 horas, la mezcla de reacción fue diluida con acetonitrilo (5mL) y cargada en resina Tosic-65A acondicionada (4.0g, Argonaut). La resina fue lavada con acetonitrilo (50mL) y eluida con acetonitrilo / solución de amoníaco 0.880 [4:1] (50mL). La fracción de la elución fue evaporada, tratada con ácido trifluoroacético/acetonitrilo[1:1] (10mL) durante 30min y evaporada. La purificación realizada por HPLC, método A, la evaporación y la trituración con dietil éter dieron el producto del título como un sólido blanco (120mg).

15

m/z 546 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

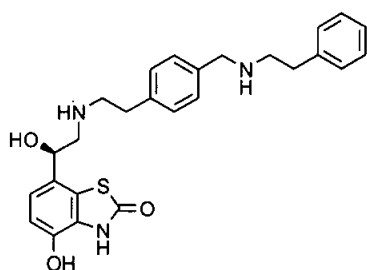
¹H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.48 – 7.37 (m, 5H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.95 (td, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 3.37 – 3.23 (m, 3H), 3.19 – 3.13 (m, 2H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.71 (dt, 1H), 1.15 (dd, 3H). Protones 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

20

Ejemplo 16

Sal de 4-hidroxi-7-(1*R*-hidroxi-2-{2-[4-(2-feniletil)aminometil]fenil]etilamino}etil)-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

25



a) Metil éster del ácido (4-formilfenil)acético

Acetil cloruro (5mL) fue añadido cuidadosamente a la solución de ácido (4-hidroximetilfenil) acético (5.78g) en metanol (200mL), agitada durante 18 horas y evaporada. El residuo fue disuelto en diclorometano (100mL) y tratado con óxido de manganeso (IV) (29.47g), agitado durante 18 horas y filtrado a través de Celita. La almohadilla del filtro fue lavada con diclorometano y los filtrados combinados fueron evaporados. La purificación realizada en sílice, eluyendo con 20% de dietil éter en *iso*-hexano, proporcionó el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (3.60g).
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 3.72 (s, 5H).

10

b) *Tert*-butil éster del ácido [4-(2-hidroxietil)bencil]-(2-feniletíl)carbámico

Metil éster del ácido (4-Formilfenil)acético (356mg), 2-feniletilamina (364mg) y ácido acético (114μL) fueron combinados en etanol (10mL). Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (636mg) fue añadido y agitados durante 18 horas. La mezcla de reacción fue cargada en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian) y lavada con metanol (50mL), luego eluido con metanol/solución de amoníaco 0.880 [9:1] (50mL) y la fracción de la elución evaporada. El residuo fue disuelto en *N,N*-dimetilformamida (10mL) y trietilamina (418μL) fue añadida, seguido por di-*tert*-butil dicarbonato (655mg) y agitada durante 18 horas. La mezcla fue diluida con etil acetato, lavada tres veces con agua y evaporada. El residuo fue disuelto en etanol (20mL), tratado con cloruro de calcio anhidro (444mg), seguido por la adición en forma de porciones de borohidruro de sodio (302mg) y agitado durante la noche. La mezcla fue apagada con 2M solución de carbonato de potasio acuosa (20mL) y concentrada. El residuo fue particionado entre etil acetato y agua. Los productos orgánicos fueron separados, secados (sulfato de magnesio) y evaporados. La purificación realizada en sílice, eluyendo con 40% de dietil éter en *iso*-hexano, proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite (477mg).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.11 (m, 9H), 4.37 – 4.29 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). OH no observado.

30

c) *Tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-oxoetil)bencil]-*N*-(2-feniletíl)carbámico

Tert-butil éster del ácido [4-(2-Hidroxietil)bencil]-(2-feniletíl)carbámico (238mg) en diclorometano (10mL) fue tratado con periodinano de Dess-Martin (341mg) y agitado durante 1 hora. La mezcla de reacción fue añadida a una mezcla de etil acetato (10mL), solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada (10mL) y bicarbonato de sodio acuoso

saturado (10mL), y la mezcla fue agitada vigorosamente durante 10 minutos. Las fases fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con etil acetato y los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados (sulfato de magnesio) y evaporados para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (232mg).

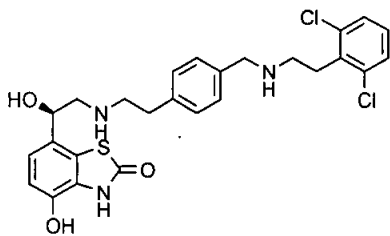
- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.73 (t, 1H), 7.29 – 7.12 (m, 9H), 4.38 – 4.30 (m, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

d) Sal de 4-hidroxi-7-(1*R*-hidroxi-2-{2-[4-(2-feniletil)aminometil]fenil}-etilamino)-etil)-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

- 10 7-(2-Amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg), *tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-oxoetil)bencil]-*N*-(2-feniletil)carbámico (162mg) y ácido acético (22μL) fueron combinados en metanol (10mL). Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (36mg) fue añadido y agitado durante 18 horas. La mezcla de reacción fue tratada con unas cuantas gotas de solución de amoníaco 0.880 y evaporada. El
- 15 residuo fue tomado en acetonitrilo / *iso*-propanol [1:1] y cargado en a resina Tosic-65A acondicionada (5g, Argonaut). La resina fue lavada con acetonitrilo/isopropanol [1:1] (50mL) luego eluida con *iso*-propanol/acetonitrilo/solución de amoníaco 0.880 [2:2:1] (50mL) y la fracción de la elución evaporada. El residuo fue tomado en ácido trifluoroacético (5mL), dejado reposar durante 10min y evaporado. La purificación
- 20 realizada por HPLC, Método A, la evaporación y la trituración con dietil éter proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco (95mg).
- m/z* 464 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)
- ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.00 – 8.82 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 7H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.62 – 6.40 (m, 1H),
- 25 4.93 – 4.90 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.17 – 2.93 (m, 10H).

Ejemplo 17

Sal de 7-{2-[2-(4-{[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) Ácido [4-({*tert*-butoxicarbonil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-amino}-metil)-fenil]-acético

Etil éster del ácido (4-Formilfenil)-acético (Ejemplo 16, paso a, 0.44g) fue añadido a una solución de ácido acético (0.14mL), trimetilortoformato (2.53g) y 2-(2,6-diclorofenil)etilamina (0.54mL) en dimetilformamida (10mL) y agitada a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (0.79g) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante 18 horas, luego concentrada. El residuo fue disuelto en metanol (5mL) y cargado en resina Tosic-65A acondicionada (5g, Argonaut). La resina fue lavada con metanol (3x20mL) y luego eluida con 3M solución de amoníaco metanólica (2x15mL). Las fracciones de la elución combinadas fueron evaporada. El residuo fue disuelto en diclorometano (10mL) y di-*tert*-butil dicarbonato (0.42g) fue añadido. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 18 horas. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de *iso*-hexano/etil acetato [1:0 hasta 9:1] para dar un aceite claro. El aceite fue disuelto en tetrahidrofurano (4mL) y una solución de hidróxido de litio (21mg) en agua (2mL) fue añadida y agitada durante 18 horas, bajo nitrógeno. El pH fue ajustado a pH~4 con ácido acético y la mezcla concentrada hasta ~2mL. El residuo acuoso fue extraído con etil acetato (3x10mL), los productos orgánicos combinados, lavados con salmuera (10mL), secados (sulfato de magnesio) y evaporados, para dar el compuesto del subtítulo como una goma (350mg).

m/z 437 (M-H)- (APCI)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.17 (m, 6H), 7.08 (t, 1H), 4.51 – 4.30 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.39 – 3.12 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.45 (s, 9H). CO₂H no observado.

b) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-(4-{[2*R*-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilcarbamoil]-metil}-bencil)-carbámico

Ácido [4-({*tert*-Butoxicarbonil-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-amino}-metil)-fenil]-acético (44mg), 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (26mg), 1-hidroxibenzotriazol (16mg), di-*isopropil*etilamina (0.04mL), y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (23mg) fueron combinados en dimetilformamida (0.5mL) y agitados durante 18 horas, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue concentrada y particionada entre etil acetato (10mL) y agua (10mL). La fase orgánica fue separada y lavada secuencialmente con agua (10mL), solución de bicarbonato

de sodio acuosa saturada (10mL), salmuera (2x10mL), secada (sulfato de magnesio) y evaporada, para dar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro (33mg).

m/z 647 (M+H)⁺ APCI

- ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.06 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.21 – 7.05 (m, 4H),
5 6.77 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 3.45 – 3.05 (m, 8H),
1.38 – 1.24 (m, 9H).

c) Sal de 7-{2-[2-(4-{[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

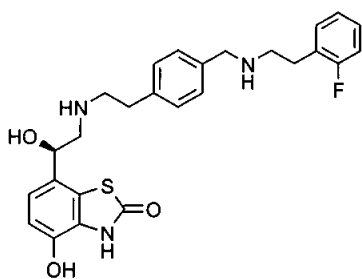
- 10 El complejo borano-tetrahidrofurano (solución 1M en tetrahidrofurano, 0.28mL) fue añadido a una solución de *tert*-butil éster del ácido [2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-[4-{[2*R*-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilcarbamoil]-metil}-bencil]-carbámico (30mg) en tetrahidrofurano seco (2mL) a 70°C bajo nitrógeno. Después
15 de 1 hora, unas cuantas gotas de solución de amoníaco 0.880 fueron añadidas y la mezcla de reacción fue concentrada. El residuo fue suspendido en diclorometano (2mL) y ácido trifluoroacético (0.5mL) fue añadido. La mezcla resultante fue agitada durante 20 minutos y concentrada. La purificación fue realizada por HPLC, Método C, para dar el compuesto del título como un sólido color canela (9.5mg).

m/z 532 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

- 20 ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, 2H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.28 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.02 (dd, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.37 – 3.27 (m, 3H), 3.26 – 3.16 (m, 3H), 3.13 – 3.03 (m, 2H).

Ejemplo 18

- 25 **Sal de 7-{2-[2-(4-{[2-(2-fluorofenil)etilamino]metil}fenil)etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato**



- a) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2-fluorofenil)etil]-[4-(2-hidroxi-etil)bencil]-carbámico

Preparado a partir de 2-(2-fluorofenil)etilamina (278mg) y metil éster del ácido (4-formilfenil)acético (Ejemplo 16, paso a) (374mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso b), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (237mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.20 – 7.15 (m, 6H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 4.39 – 4.30 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.42 – 3.33 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.45 (s, 9H). OH no observado.

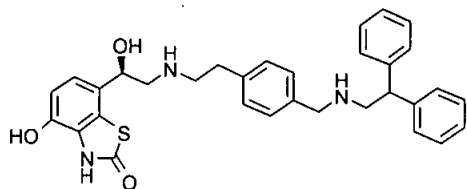
b) Sal de 7-{2-[2-(4-{[2-(2-fluorofenil)etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

- 10 *Tert*-butil éster del ácido [2-(2-Fluorofenil)etil]-[4-(2-hidroxietil)bencil]-carbámico (237mg) en diclorometano (1mL) fue añadido a una suspensión agitada vigorosamente de clorocromato de piridinio (205mg) y acetato de sodio anhidro (15mg) en diclorometano (2mL). Después de 1.5 horas, la reacción fue diluida con dietil éter (10mL) y agitada durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada a través de Celita, la almohadilla
- 15 fue lavada con dietil éter y los filtrados combinados fueron evaporados. El residuo fue disuelto en metanol (8mL) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (166mg) fue añadido, seguido por ácido acético (64μL). Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (60mg) fue añadido y agitado durante 18 horas. La mezcla fue apagada con unas cuantas gotas de 5M solución de amoníaco metanólica y evaporada.
- 20 El residuo fue tomado en diclorometano y agitado con agua para dar una emulsión. La emulsión no pudo ser separada por la adición de etil acetato, sal o metanol, por lo que fue evaporada. El residuo fue tomado en acetonitrilo/isopropanol [1:1] y cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian). El cartucho fue lavado secuencialmente con acetonitrilo/isopropanol [1:1], 20% agua en acetonitrilo, acetonitrilo y eluido con
- 25 isopropanol/acetonitrilo/solución de amoníaco 0.880 [2:2:1]. El análisis mostró el compuesto deseado en los productos resultantes del lavado, todos fueron combinados y evaporados. El residuo fue disuelto en ácido trifluoroacético (10mL), dejado reposar durante 10 minutos y evaporado. La purificación fue realizada por HPLC, Método C, y luego el Método A. La evaporación y la subsiguiente trituración con dietil éter
- 30 proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco (27mg).
- m/z 482 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.13 – 8.85 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 3H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.50 – 6.49 (m, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.19 – 2.97 (m, 10H).

5 Ejemplo 19

Sal de 7-{2-[2-(4-{[2,2-difeniletilamino]metil}fenil)etilamino]-1*R*-hidroxietil]-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido *N*-[2,2-difeniletil]-[4-(2-hidroxietil)-bencil]carbámico

- 10 Preparado a partir de 2,2-difeniletilamina (395mg) y metil éster del ácido (4-formilfenil)acético (Ejemplo 16, paso a, 374mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso b), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (496mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.03 (m, 14H), 4.45 – 4.29 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.87 – 3.74 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 1.43 (d, 9H). OH no observado.

15

b) 7-{2-[2-(4-{[2,2-difeniletilamino]metil}fenil)etilamino]-1*R*-hidroxietil]-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona sal de bis-trifluoroacetato

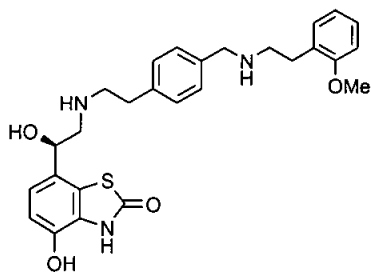
- Preparado por el método del Ejemplo 16 (paso c), usando *tert*-butil éster del ácido *N*-[2,2-difeniletil]-[4-(2-hidroxietil)-bencil]carbámico (196mg). La purificación realizada por HPLC, Método B, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (96mg).
- 20 m/z 540 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.93 – 8.80 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 10H), 7.29 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.93 – 4.87 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.66 – 3.64 (m, 2H), 3.20 – 2.87 (m, 6H).

25

Ejemplo 20

Sal de 4-hidroxi-7-{2-[2-(4-{[2-(2-metoxifenil)etilamino]metil}fenil)etilamino]-1*R*-hidroxietil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-hidroxietil)bencil]-*N*-[2-(2-metoxifenil)etil]carbámico

Preparado a partir de 2-(2-metoxifenil)etilamina (302mg) y metil éster del ácido (4-formilfenil)acético (Ejemplo 16, paso a) (374mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso b), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (327mg).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.03 (m, 6H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.38 – 3.31 (m, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.47 (s, 9H). OH no observado.

10

b) Sal de 4-hidroxi-7-{2-[2-(4-{[2-(2-metoxifenil)etilamino]metil}fenil)etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

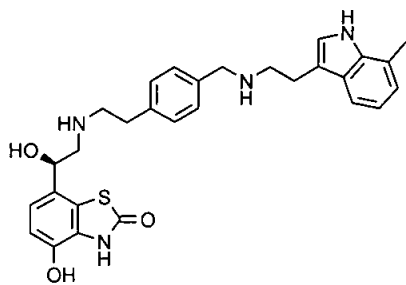
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-hidroxietil)bencil]-*N*-[2-(2-metoxifenil)etil]carbámico (327mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (100mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso c y d). La purificación fue realizada por HPLC, Método B, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (70mg).

m/z 494 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Agilent multimodo)
 ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.94 – 8.80 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.49 – 6.48 (m, 1H), 4.92 – 4.87 (m, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.20 – 2.89 (m, 10H).

20

Ejemplo 21

25 Sal de 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-{[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]metil}-fenil)etilamino]etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-hidroxietil)encil]-*N*-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil carbámico

Preparado a partir de 7-metiltritamina (348mg) y metil éster del ácido (4-formilfenil)

- 5 acético (Ejemplo 16, paso a, 374mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso b). La purificación fue realizada en sílice, eluyendo dietil éter, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (293mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.16 – 6.93 (m, 7H), 4.41 – 4.35 (m, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 2H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.85 (t, 2H),

- 10 2.47 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). OH no observado.

b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-{[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etilamino]metil}-fenil)etilamino]etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-hidroxietil)encil]-*N*-[2-(7-metil-

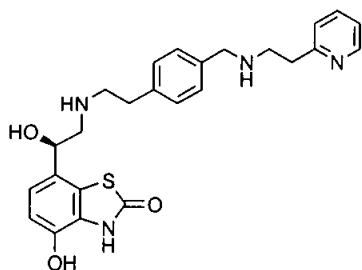
- 15 1H-indol-3-il)etil carbámico (293mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso c y d). La purificación fue realizada por HPLC, Método A, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (18mg).

m/z 517 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

- 20 ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.96 – 8.69 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 6.92 – 6.90 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.49 – 6.47 (m, 1H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 2H), 3.19 – 2.90 (m, 10H), 2.44 (s, 3H).

25 Ejemplo 22

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2-(2-piridil)etilamino)metil]fenil}-etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona tris-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-hidroxietil)bencil]-*N*-[2-(2-piridil)etil]carbámico

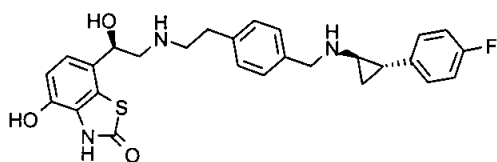
- Preparado a partir de 2-(2-aminoetil)piridina (0.244g) y metil éster del ácido (4-formilfenil)acético (Ejemplo 16, paso a, 374mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso b). La purificación realizada en sílice, eluyendo 1% trietilamina en etil acetato, proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (191mg).
- ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.52 – 8.50 (m, 1H), 7.58 (td, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 6H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.45 (s, 9H). OH no observado.

b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-{[2-(2-piridil)etilamino]metil}-fenil)etilamino]etil}-3H-benzotiazol-2-ona tris-trifluoroacetato

- Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-hidroxietil)bencil]-*N*-[2-(2-piridil)etil]carbámico (191mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso c y d). La purificación fue realizada por HPLC, Método B, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (61mg).
- m/z* 465 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)
- ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.01 – 8.90 (m, 2H), 8.83 – 8.71 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 7.80 (td, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.52 – 6.45 (m, 1H), 4.91 – 4.86 (m, 1H), 4.23 – 4.19 (m, 2H), 3.33 – 2.94 (m, 10H).

25 Ejemplo 23

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2*S*-(4-fluorofenil)-cicloprop-1*R*-ilamino)metil]fenil}etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido *N*-[2*S*-(4-fluorofenil)-cicloprop-1*R*-il]-*N*-[4-(2-hidroxietil)bencil]-carbámico

Preparado a partir de sal de 1*R*,2*S*-2-(4-fluorofenil)ciclopropilamina (+)-tartrato

- 5 [WO2000034283] (302mg) y metil éster del ácido (4-formilfenil)acético (Ejemplo 16, paso a, 374mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso b). La purificación fue realizada en sílice, eluyendo 1% trietilamina in etil acetato, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (112mg).

- 10 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.20 – 7.16 (m, 4H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.91 (t, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.85 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.60 (quin, 1H), 2.15 – 2.12 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (t, 1H), 1.28 – 1.24 (m, 1H). OH no observado.

b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2*S*-(4-fluorofenil)-cicloprop-1*R*-ilamino)metil]fenil}etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

- 15 Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido *N*-[2*S*-(4-Fluorofenil)-cicloprop-1*R*-il]-*N*-[4-(2-hidroxietil)bencil]-carbámico (112mg) y 7-(2-Amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (100mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso c y d). La purificación fue realizada por HPLC, Método A, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (44mg).

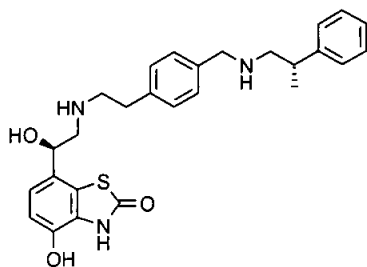
- 20 m/z 494 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.41 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.92 – 4.88 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.24 – 2.94 (m, 7H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 1H), 1.26 – 1.17 (m, 1H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

25

Ejemplo 24

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2*S*-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-hidroxietil)encil]-*N*-(2*S*-fenilpropil)carbámico

El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de 2*S*-fenil-1-propilamina (406mg) y metil éster del ácido (4-formilfenil)acético (Ejemplo 16, paso a, 356mg) usando el método

5 del Ejemplo 16 (paso b), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (338mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.03 (m, 9H), 4.45 – 4.02 (m, 1H), 3.84 (q, 2H), 3.51 – 3.27 (m, 1H), 3.21 – 3.06 (m, 3H), 2.84 (t, 2H), 1.46 – 1.42 (m, 9H), 1.24 (d, 3H). OH no observado.

10 b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2*S*-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido *N*-[4-(2-hidroxietil)encil]-*N*-(2*S*-fenilpropil)carbámico (168mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso c y d).

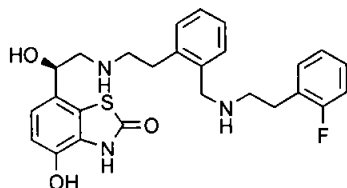
15 La purificación realizada por HPLC, Método A, proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (69mg).

m/z 478 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.89 – 8.62 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 7H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.49 – 6.48 (m, 1H), 4.91 – 4.87 (m, 20 1H), 4.13 – 4.10 (m, 2H), 3.21 – 2.97 (m, 9H), 1.26 (d, 3H).

Ejemplo 25

Sal de 7-{2-[2-(2-{[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



25

a) 2-(2-Hidroximetil-fenil)-etanol

- El complejo borano–tetrahidrofurano (solución 1M en tetrahidrofurano, 100 mL) fue añadido en forma de gotas durante 10 minutos, a una solución de ácido 2–carboximetil–benzoico (6g) en tetrahidrofurano seco (100mL) a 0°C, bajo nitrógeno. La mezcla resultante fue agitada a 0–5°C durante 20 minutos, luego calentada hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. Solución de ácido cítrico saturada (150mL) fue añadida y la reacción concentrada hasta ~150mL. La fase acuosa fue extraída con etil acetato (3x150mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados secuencialmente con 1M solución de hidróxido de sodio acuosa (150mL), agua (150mL), salmuera (150mL), secados (sulfato de sodio) y evaporados para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (3.5g).
- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.19 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 2.93 (t, 2H). 2 OH no observado.

b) *Iso*–croman–1–ol

- Óxido de manganeso (IV) (1.43g) fue añadido a una solución de 2–(2–hidroximetil–fenil)–etanol (0.5g) en diclorometano (25mL) y agitada durante 18 horas bajo nitrógeno. La reacción fue filtrada a través de Celita, la almohadilla del filtro lavada con diclorometano (2x20mL), y los filtrados combinados evaporados. La purificación realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de *iso*–hexano:etil acetato [1:0 hasta 4:1], proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (263mg).
- ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.10 (m, 4H), 6.00 – 5.93 (m, 1H), 4.22 (td, 1H), 3.95 (ddd, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.68 (dt, 1H).

c) *Tert*–butil éster del ácido [2–(2–fluoro–fenil)–etil]–[2–(2–hidroxi–etil)–bencil]–carbámico

- 2–(2–Fluoro–fenil)–etilamina (0.34mL) fue añadida a una solución de *iso*–croman–1–ol (0.26g) y ácido acético (0.1mL) en metanol (5mL). Después de agitar durante 1 hora, cianoborohidruro de sodio (0.17g) fue añadido y agitada durante 18 horas. Unas cuantas gotas de solución de amoníaco 0.880 fueron añadidas y la mezcla resultante fue concentrada. El residuo fue disuelto en metanol (5mL) y cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian). El cartucho fue lavado con metanol (3x20mL), luego eluido con una solución de amoníaco metanólica (2x15mL) y las fracciones de la elución combinadas fueron evaporadas. El residuo fue disuelto en dimetilformamida (5mL) y trietilamina (0.37mL) añadida, seguida por di–*tert*–butil dicarbonato (0.57 g) y la mezcla

resultante fue agitada durante 72 horas. La reacción fue concentrada, particionada entre etil acetato (50mL) y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50mL). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con etil acetato (2x50mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados secuencialmente con agua (50mL), salmuera (50mL), secados (sulfato de magnesio) y concentrados. La purificación realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de *iso*-hexano:etil acetato [1:0 hasta 4:1], proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (250mg).

m/z 374 ($M+H$)⁺ (APCI)

¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 7.29 – 7.00 (m, 8H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (t, 1H), 3.59 (dd, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.84 – 2.70 (m, 4H), 1.36 (s, 9H).

d) Sal de 7-{2-[2-(2-{[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

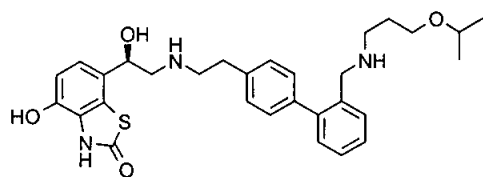
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-[2-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico (250mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (0.1g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (64mg).

m/z 482 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 7.53 (d, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 5H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.95 – 4.91 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.32 – 3.02 (m, 10H).

Ejemplo 26

Sal de 4-hidroxi-7-[1-hidroxi-2-(2-{2'-[(3-isopropoxi-propilamino)-metil]-bifenil-4-il}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) Metil éster del ácido (2'-formil-bifenil-4-il)-acético

Metil (4-bromofenil)acetato (5.9g), ácido (2-formilfenil) bórico (5.0g) y carbonato de potasio (10.8g) fueron combinados en una mezcla de tolueno y metanol [9:1](50 mL). La mezcla resultante fue desgasificada burbujeando nitrógeno a través de esta durante 1 hora.

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.5g) fue añadido y la reacción fue calentada hasta el reflujo durante 12 horas, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una

almohadilla de Celita, la almohadilla del filtro fue lavada con etil acetato y los filtrados combinados fueron evaporados. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con un gradiente 0 hasta 10% etil acetato en *iso*-hexano.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.50 (t, 1H),
5 7.46–7.29 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 2H).

b) *Tert*-butil éster del ácido [4'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-2-ilmetil]-(3-*isopropoxi*-propil)-carbámico

Ácido acético (115μL) fue añadido a una mezcla de metil éster del ácido (2'-formil-
10 bifenil-4-il)-acético (0.530g) y 3-*isopropoxi*propil-1-amina (0.234g) en metanol (7.5mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (0.640g) fue añadido y la mezcla agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción fue cargada en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian). El cartucho fue lavado con metanol (2 x 20 mL), luego eluido con una mezcla metanol/7N solución de amoníaco en
15 metanol (mezcla 4:1, 3 x 20 mL) y las fracciones de la elución combinadas fueron evaporadas. El residuo fue disuelto en diclorometano (10mL) y di-*tert*-butil dicarbonato (0.57g), trietilamina (0.60mL) y 4-dimetilaminopiridina (2mg) fueron añadidos, agitados durante 18 horas y luego evaporados. El residuo fue disuelto en etanol seco (35mL) y cloruro de calcio anhidro (575mg) fue añadido. La mezcla de reacción fue enfriada hasta
20 0°C y borohidruro de sodio (390mg) fue cuidadosamente añadido. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitada hasta el consumo del éster por HPLC (~3 horas). La mezcla de reacción fue apagada con 2M solución de carbonato de potasio acuosa. El etanol fue evaporado y la suspensión resultante fue diluida con agua (50mL) y extraída con etil acetato (3 x 100 mL). Los productos orgánicos combinados fueron
25 lavados con salmuera (100mL), secados (sulfato de magnesio) y evaporados. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con 30% etil acetato in *iso*-hexano, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite claro (360 mg).

m/z 428 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.14 (m, 8H), 4.50 – 4.29 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.43
30 (septeto, 1H), 3.34 – 2.99 (m, 4H), 2.92 (t, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 2H), 1.51 – 1.30 (m, 9H), 1.05 (d, 6H).

c) Sal de 4-hidroxi-7-[(1*R*-hidroxi-2-[[2-(2'-[[3-isopropoxipropil]amino]metil]bifenil-4-il)etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona bis-trifluoroacetato

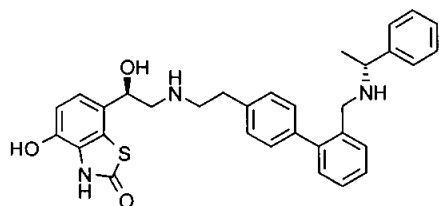
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [4'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-2-ilmetil]-(3-isopropoxi-propil)-carbámico (360mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.1g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título (85mg).

m/z 536 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.69 (t, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 1.74 (quin, 2H), 1.08 (d, 6H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

Ejemplo 27

15 Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-({2-[2'-([1*R*-feniletil]amino)metil]bifenil-4-il]etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido [4'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-2-ilmetil]-(1*R*-fenil-etil)-carbámico

20 Preparado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 (Paso b).

m/z 432 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.22 (m, 13H), 4.50 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 3.97 (m, 1H), 3.91 (q, 2H), 2.91 (t, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.30 (m, 2H).

25 b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-({2-[2'-([1*R*-feniletil]amino)metil]bifenil-4-il]etil]amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona bis-trifluoroacetato

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [4'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-2-ilmetil]-(1*R*-fenil-etil)-carbámico usando el método del Ejemplo 18 (paso b), para dar el compuesto del título.

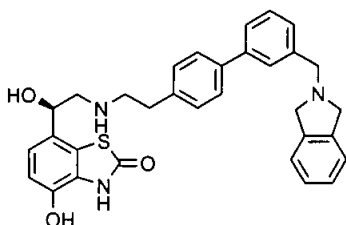
30 m/z 540 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

^1H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 – 3.00 (m, 4H), 1.47 (d, 3H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

5

Ejemplo 28

Sal de 7-(2-{2-[3'-(1,3-dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



10 **a) Metil éster del ácido (4-bromo-fenil)-acético**

Acetil cloruro (10g) fue añadido en forma de gotas durante 5 minutos a metanol (250mL). Después de 5 minutos, ácido (4-bromo-fenil)-acético (15g) fue añadido. La mezcla resultante fue agitada durante 96 horas, concentrada y el residuo azeotropizado con tolueno (x2) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (16g).

15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H).

b) Metil éster del ácido (3'-formil-bifenil-4-il)-acético

Ácido 3-Formilfenil borónico (2.25g), carbonato de potasio (4.15g) y

20 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.58g) fueron añadidos a una solución de metil éster del ácido (4-bromofenil)-acético (2.3g) en un mezcla de tolueno desgasificada con nitrógeno y metanol [9:1] (20mL) y calentada hasta el reflujo durante 18 horas. Al enfriar la reacción fue filtrada a través de una almohadilla de Celita, la almohadilla fue lavada con etil acetato (2x50mL) y los filtrados combinados fueron concentrados. La purificación realizada en

25 sílice, eluyendo con *iso*-hexano/etil acetato [1:0 hasta 4:1], proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (2.45g)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 2H).

101

c) Metil éster del ácido [3'-(1,3-dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-acético

Metil éster del ácido (3'-formil-bifenil-4-il)-acético (1.22g), ácido acético (0.23mL) e *iso*-indolina (0.48g) fueron combinados en metanol (10mL). Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (1.27g) fue añadido y agitado durante 18 horas, a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. La reacción fue apagada con solución de amoníaco 0.880 y concentrada. El residuo fue disuelto en metanol y cargado en un cartucho SCX acondicionado (50g Varian). El cartucho fue lavado con metanol (3x50mL), luego eluido con solución de amoníaco metanólica (2x50mL) y las fracciones de la elución combinadas evaporadas. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con trietilamina/etil acetato/*iso*-hexano [1:19:80], para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón oscuro (450mg).

m/z 358 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.58 (dt, 2H), 7.50 (dt, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.18 (s, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 2H).

d) Ácido [3'-(1,3-dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-acético

Hidróxido de litio (126mg) en agua (5mL) fue añadido a una solución de metil éster del ácido [3'-(1,3-dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-acético (0.47g) en tetrahidrofurano (10mL) y agitado a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción fue acidificada con ácido acético glacial y evaporada. El residuo fue particionado entre etil acetato (20mL) y agua (20mL). La fase acuosa fue separada y extraída con etil acetato (2x20mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (20mL), secados (sulfato de sodio) y evaporados para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón (450mg).

m/z 342 (M-H)⁻ (APCI)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.95 – 7.61 (m, 3H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.25 (m, 7H), 4.44 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (s, 2H).

e) 2-[3'-(1,3-Dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-etanol

El complejo borano-tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano) (1.0 mL) fue añadido a una solución de ácido [3'-(1,3-dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-acético (0.444 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y agitada a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 3 horas, luego evaporada. El residuo fue disuelto en metanol y cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian). El cartucho fue lavado con metanol (3x20mL) y luego eluido

con solución de amoníaco metanólica (2x20mL). Los eluentes combinados fueron concentrados para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón oscuro (165mg) m/z 330 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.28 (m, 9H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 4.47 (d, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 2.93 (t, 2H).

f) Sal de 7-(2-{2-[3'-(1,3-dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Clorocromato de piridinio (0.16g) fue añadido a una solución de 2-[3'-(1,3-dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-etanol (0.16g) y acetato de sodio (12mg) en diclorometano (10mL) y agitada bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción fue filtrada a través de una almohadilla de celita y el filtrado evaporado. El residuo fue disuelto en metanol y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) fue añadido seguido por ácido acético (0.03mL). Después de agitar durante 1 hora,

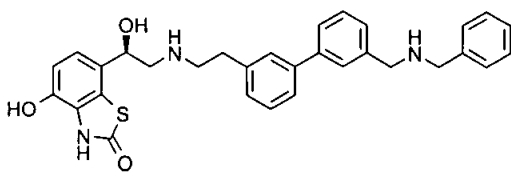
15 cianoborohidruro de sodio (41mg) fue añadido y agitado durante 18 horas. La mezcla de reacción fue cargada en resina Tosic-65A acondicionada (2g Argonaut). La resina fue lavada con metanol (3x50mL) y eluida con solución de amoníaco metanólica (2x30mL). Las fracciones de la elución combinadas fueron evaporadas y el residuo purificado por HPLC, método A, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23mg).

20 m/z 538 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) δ 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, 3H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.22 (m, 6H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 3.30 – 2.80 (m, 12H).

Ejemplo 29

25 **Sal de 7-(2-{2-[3'-(bencilamino-metil)-bifenil-3-il]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato**



a) Metil éster del ácido (3-bromo-fenil)-acético

Acetil cloruro (5mL) fue añadido a una solución de ácido (3-bromo-fenil)-acético (10g) en metanol (250mL). La evaporación después de 24 horas proporcionó el producto del subtítulo, como un aceite (10.9g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H).

b) Metil éster del ácido (3'-formil-bifenil-3-il)-acético

- 5 Una mezcla de metil éster del ácido (3-bromo-fenil)-acético (5g), ácido 3-formil fenil borónico (5g) y carbonato de potasio (9g) en tolueno/metanol [10:1] (33mL) fue desgasificada con nitrógeno durante 1 hora. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.3g) fue lavado con etanol, bajo nitrógeno, hasta que alcanzara un color oro y fue añadido a la mezcla. La mezcla resultante fue calentada hasta el reflujo durante 24 horas. Al enfriar, la
- 10 reacción fue diluida con *iso*-hexano/dietil éter [4:1] (100mL) y filtrada a través de una almohadilla de Celita. El filtrado fue evaporado y el residuo purificado en sílice, eluyendo *iso*-hexano/etil acetato [4:1] para dar el producto del subtítulo, como un aceite (3.7g).
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.72 (s, 5H).

15

- c) *Tert*-butil éster del ácido bencil-[3'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-3-ilmetil]-carbámico**
- Bencilamina (214mg), metil éster del ácido (3'-formil-bifenil-3-il)-acético (510mg) y ácido acético (114 μ l) fueron combinados en metanol (5mL). Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (1.3g) fue añadido, seguido por metanol (5mL). Después de
- 20 24 horas, la mezcla de reacción fue apagada en solución de bicarbonato acuosa saturada y extraída dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos fueron combinados y evaporados. El residuo resultante fue cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian) y lavado con metanol (50mL), luego eluido con metanol/solución de amoníaco 0.880 [9:1] (50mL). La fracción de la elución fue evaporada y el residuo fue disuelto en
- 25 tetrahidrofurano (10mL). 2M Borohidruro de litio en tetrahidrofurano (1.5mL) fue añadido y calentado hasta el reflujo durante 2 horas. Metanol (10mL) fue añadido y el calentamiento continuó durante una 1 hora adicional. Ácido clorhídrico concentrado (2mL) fue añadido y el calentamiento continuó durante 1 hora adicional, enfriado y concentrado. El residuo fue cargado en metanol en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian),
- 30 lavado con metanol (50mL), luego eluido con metanol/solución de amoníaco 0.880 [9:1] (50mL). La fracción de la elución fue evaporada y el residuo disuelto en diclorometano/metanol [9:1] (20mL) y di-*tert*-butil dicarbonato (400mg) fue añadido. Después de 72 horas, la mezcla de reacción fue evaporada y el residuo purificado en sílice,

eluyendo con un gradiente de metanol (0–4%) en diclorometano, para dar el producto del subtítulo, como un aceite (340mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 50°C) δ 7.51 – 7.15 (m, 13H), 4.44 (d, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). (OH no observado).

5

d) Sal de 7-(2-{2-[3'-(bencilamino-metil)-bifenil-3-il]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Periodinano de Dess–Martin (415mg) fue añadido a una solución de *tert*-butil éster del ácido bencil-[3'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-3-ilmetil]-carbámico (340mg) en diclorometano.

- 10 Después de 75 minutos la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de: tiosulfato de sodio (15g); agua (15mL); bicarbonato de sodio acuoso saturado (35mL) y etil acetato (35mL). Agitada vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla fue diluida con etil acetato y extraída dos veces con salmuera, secada (sulfato de magnesio) y evaporada. El residuo fue disuelto en metanol (10mL), luego 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-
- 15 benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (100mg) y ácido acético (25 μL) fueron añadidos. Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (50mg) fue añadido. Después de 18 horas, solución de amoníaco 0.880 (0.5mL) fue añadida y la mezcla de reacción concentrada. El residuo fue cargado en resina Tonic-65A acondicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo/propan-2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo/propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluido con
- 20 propan-2-ol / solución de amoníaco 0.880 [4:1] (100mL). La fracción de la elución fue evaporada, tratada con ácido trifluoroacético/diclorometano [1:1] (10mL) durante 30 minutos y evaporada. La purificación realizada por HPLC, Método A, la evaporación y la trituración con dietil éter dieron el producto del título, como un sólido blanco (15mg).

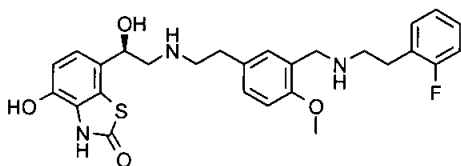
m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Agilent multimodo)

- 25 ^1H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 10H), 7.31 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.97 (t, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.44 – 3.30 (m, 2H), 3.23 – 3.05 (m, 4H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

30 **Ejemplo 30**

Sal de -{2-[2-(3-{[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-4-metoxi-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

108



a) Ácido (3-bromometil-4-metoxi-fenil)-acético

N-Bromosuccinimida (1.0g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (20mg) fueron añadidos a una solución de ácido (4-metoxi-3-metil-fenil)-acético (1.1g) en cloroformo (25mL) y
5 calentada hasta el reflujo durante 4 horas. Al enfriar, la mezcla fue evaporada, el residuo disuelto en etil acetato, lavado secuencialmente con 2M ácido clorhídrico acuoso (2x50mL), salmuera (50mL), secado (sulfato de magnesio) y concentrado para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (1.4g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.90 (s, 3H),
10 3.59 (s, 2H). CO₂H no observado

b) Ácido (3-formil-4-metoxi-fenil)-acético

Nitrato de cobre (II) trihidrato (3.3g) fue añadido a ácido (3-bromometil-4-metoxi-fenil)-acético (1.4g) en agua (50mL) y calentado hasta el reflujo durante 75 minutos. Al enfriar,
15 la mezcla de reacción fue acidificada con 2M ácido clorhídrico acuoso y extraída con etil acetato. La fase orgánica fue separada y lavada secuencialmente con 2M ácido clorhídrico acuoso (2x50mL), salmuera (50mL), secada (sulfato de magnesio) y concentrada. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo iso-hexano / etil acetato [4:1 hasta 1:1 a 0:1], para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0.26g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.45 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 6.98
20 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).

c) Metil éster del ácido (3-{[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-4-metoxi-fenil)-acético

25 2-(2-Fluorofenil)etilamina (180mg) en diclorometano (5mL) fue añadida a ácido (3-formil-4-metoxi-fenil)-acético (260mg). Después de 30 minutos, triacetoxiborohidruro de sodio (0.5g) fue añadido. Después de unas 2.5 horas adicionales, la mezcla de reacción fue evaporada y el residuo cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian). El cartucho fue lavado con metanol (50mL) y luego eluido con una mezcla de metanol /
30 solución de amoníaco 0.880 [4:1] (50mL). La fracción de la elución fue concentrada, el residuo fue disuelto en metanol (10mL) y tri-metilclorosilano (2mL) fue añadido. Después

de 18 horas, la mezcla de reacción fue evaporada y el residuo purificado en sílice, eluyendo *iso*-hexano / etil acetato [4:1 hasta 1:1 a 0:1] + 1% trietilamina, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (0.30g).

m/z 332(M+H)⁺ (APCI)

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.00 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (s, 6H). NH no observado.

d) Metil éster del ácido [3-({*tert*-butoxicarbonil-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amino}-metil)-4-metoxi-fenil]-acético

- 10 Di-*tert*-butil dicarbonato (0.30g) fue añadido a una solución de metil éster del ácido (3-{[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-4-metoxi-fenil)-acético (0.30g) en diclorometano (10mL). Después de 2 horas, la reacción fue concentrada y purificada en sílice, eluyendo con un gradiente de metanol (0% hasta 1%) en diclorometano, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (0.25g).
- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 6.95 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.50 – 3.30 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

e) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-[5-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-bencil]-carbámico

- 20 Borohidruro de litio en tetrahidrofurano 2M (1.5mL) fue añadido a una solución de metil éster del ácido [3-({*tert*-butoxicarbonil-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amino}-metil)-4-metoxi-fenil]-acético (0.25g) en tetrahidrofurano (5mL), a 0°C bajo nitrógeno. Después de 4 horas, la reacción fue apagada por la adición de etil acetato. La reacción fue diluida con etil acetato y extraída secuencialmente dos veces con solución de bicarbonato de sodio
- 25 acuosa saturada, salmuera, secada (sulfato de magnesio) y evaporada. La purificación fue realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de metanol (0% hasta 1%) en diclorometano, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (0.25g).
- m/z 404(M+H)⁺ (APCI)
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.00 (m, 6H), 6.79 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 5H), 3.50 – 3.30 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).
- 30

f) Sal de 7-{2-[2-(3-{[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-4-metoxi-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-[5-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-bencil]-carbámico (0.25g) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.1g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (52mg).

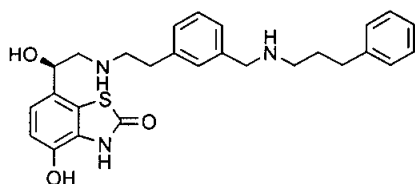
5 m/z 512 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.23 – 2.88 (m, 10H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

10

Ejemplo 31

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



15 **a) Metil éster del ácido (3-{[*tert*-butoxicarbonil-(3-fenil-propil)-amino]-metil}-fenil)-acético**

Triacetoxiborohidruro de sodio (2.0g) fue añadido a una solución de metil éster del ácido 3-fenilpropil-1-amina (0.6g) y ácido (3-formil-fenil)-acético (0.52g) en diclorometano (10mL). Después de 4 horas, la mezcla de reacción fue vertida en solución de bicarbonato

20 de sodio acuosa saturada y extraída con diclorometano (2x50mL). Los productos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio), filtrados y di-*tert*-butil dicarbonato (1.0g) fue añadido al filtrado. Después de 18 horas, la mezcla de reacción fue evaporada y el residuo purificado en sílice, eluyendo con metanol (1%) en diclorometano, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (0.93g).

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 7H), 4.42 (d, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.15 (q, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

b) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[3-fenil-propil]-carbámico

Preparado a partir de metil éster del ácido (3-([*tert*-butoxicarbonil-(3-fenil-propil)-amino]-metil)-fenil)-acético (0.93g) usando el método del Ejemplo 30 (paso e), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (666mg).

m/z 314($M+2H-tBu$)⁺ (APCI)

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.01 (m, 7H), 4.41 (s, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (t, 1H).

c) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

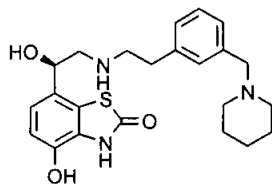
- 10 Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(3-fenil-propil)-carbámico (220mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) usando el método del Ejemplo 30 (paso f), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (59mg).

m/z 478 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

- 15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.44 – 7.13 (m, 9H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.27 – 2.83 (m, 8H), 2.66 (t, 2H), 1.95 (quinteto, 2H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

Ejemplo 32

- 20 **Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato**



a) 1-Boranil-1-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-piperidinio

- Metil éster del ácido (3-Formil-fenil)-acético (0.64g), ácido acético (0.18 mL) y
- 25 piperidina (0.29mL) fueron combinados en diclorometano (10mL). Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (0.95 g) fue añadido y la reacción agitada durante la noche. Después de 24 horas, el solvente fue evaporado. El residuo resultante fue cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian) y lavado con metanol (50mL), luego eluido con solución de amoníaco metanólica (50mL). La fracción de la elución fue evaporada y el
- 30 residuo fue disuelto en etanol (10mL). Cloruro de calcio anhidro (0.67 g) fue añadido

seguido por borohidruro de sodio (0.45 g) y la mezcla resultante agitada durante la noche. Solución de carbonato de potasio acuosa (2M, 50mL) fue añadida y el etanol evaporado.

La fase acuosa fue extraída con etil acetato (3x50mL) y los productos orgánicos

combinados lavados con agua (50mL), salmuera (50mL), secados (sulfato de sodio) y

- 5 evaporados. El residuo fue redisoluto en tetrahidrofurano (10mL) y enfriado hasta 0°C, bajo nitrógeno. El complejo de borano-metil sulfuro (2M solución en tetrahidrofurano, 2.25mL) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante 5 minutos. El tetrahidrofurano fue evaporado y el residuo purificado en sílice, eluyendo con dietil éter / *iso*-hexano [1:1 hasta 1:0] para dar el producto del subtítulo, como un aceite (133mg).

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88 (q, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 4H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 1H).

b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

- 15 Periodinano de Dess-Martin (292mg) fue añadido a una solución de 1-boranil-1-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-piperidinio (133mg) en diclorometano (4mL). Después de 75 minutos, la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de: tiosulfato de sodio (10g); agua (10mL); bicarbonato de sodio acuoso saturado (10mL) y etil acetato (20mL) y fue
- 20 agitada vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla fue separada y la fase acuosa extraída con etil acetato (20mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (20mL), salmuera (20mL), secados (sulfato de magnesio) y evaporados. El residuo fue disuelto en metanol (10mL), luego 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) y ácido acético (24μL) fueron añadidos. Después
- 25 de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (36mg) fue añadido. Después de 18 horas, solución de amoníaco 0.880 (0.5mL) fue añadida y la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue cargado en resina Tosic-65A acondicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo / propan-2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo/propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol / solución de amoníaco 0.880 [4:1](100mL). La fracción de la
- 30 elución fue evaporada, y el residuo redisoluto en tetrahidrofurano (10mL). Etilenodiamina (0.25mL) fue añadida y la mezcla refluida durante 5min y evaporada. El residuo fue tratado con ácido trifluoroacético (1mL) y evaporado. La purificación realizada por HPLC, Método A, la evaporación y la trituración con dietil éter dieron el producto del título, como un sólido blanco (48mg).

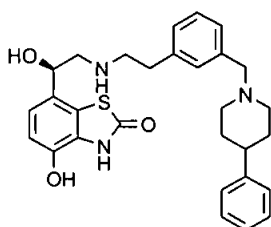
m/z 428 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.44 – 7.28 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.97 – 4.88 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.35 – 2.92 (m, 10H), 1.84 – 1.66 (m, 4H), 1.63 – 1.45 (m, 2H). 6H intercambiables no observados a elevada temperatura

5

Ejemplo 33

Sal de 4-hidroxi-7-(1*R*-hidroxi-2-{2-[3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



10 1-Boranil-1-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-4-fenil-piperidinio

Metil éster del ácido (3-Formil-fenil)-acético (0.64g), ácido acético (0.18mL) y 4-fenil-piperidina (0.48mL) fueron combinados en diclorometano (10mL). Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (0.95 g) fue añadido y la reacción agitada durante la noche. Después de 24 horas, el solvente fue evaporado. El residuo resultante fue cargado en un

- 15 cartucho SCX acondicionado (10g, Varian) y lavado con metanol (50mL), luego eluido con solución de amoníaco metanólica (2M, 50mL). La fracción de la elución fue evaporada y el residuo fue disuelto en etanol (10mL). Cloruro de calcio anhidro (0.67 g) fue añadido seguido por borohidruro de sodio (0.45 g) y la mezcla resultante agitada durante la noche. Una solución de carbonato de potasio acuosa (2M, 50mL) fue añadida y el etanol
- 20 evaporado. La fase acuosa fue extraída con etil acetato (3x50mL) y los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50mL), salmuera (50mL), secados (sulfato de sodio) y evaporados. El residuo fue redissuelto en tetrahidrofurano (10mL) y enfriado hasta 0°C, bajo nitrógeno. El complejo de borano-metil sulfuro (solución en tetrahidrofurano 2M, 2.25mL) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante 5min. El
- 25 tetrahidrofurano fue evaporado y el residuo purificado en sílice, eluyendo con dietil éter : *iso*-hexano [1:1 hasta 1:0] para dar el producto del subtítulo, como un aceite 193mg.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.14 (m, 9H), 4.09 (s, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 2H), 3.05 (d, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.75 – 2.58 (m, 4H), 2.45 – 2.33 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H).

MM

b) Sal de 4-hidroxi-7-(1*R*-hidroxi-2-{2-[3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-etilamino}-etil)-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Periodinano de Dess-Martin (320mg) fue añadido a una solución de 1-boranil-1-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-4-fenil-piperidinio (193mg) en diclorometano (4mL). Después de 75 minutos, la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de: tiosulfato de sodio (10g); agua (10mL); bicarbonato de sodio acuoso saturado (10mL) y etil acetato (20mL). Agitada vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla fue separada y la fase acuosa extraída con etil acetato (20mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (20mL), salmuera (20mL), secados (sulfato de magnesio) y evaporados. El residuo fue disuelto en metanol (10mL), luego 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) y ácido acético (24μL) fueron añadidos. Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (36mg) fue añadido. Después de 18 horas, solución de amoníaco 0.880 (0.5mL) fue añadida y la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue cargado en resina Tosic-65A acondicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo / propan-2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo / propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol / solución de amoníaco 0.880 [4:1] (100mL). La fracción de la elución fue evaporada, y el residuo redissuelto en tetrahidrofurano (10mL), etilenodiamina (0.25mL) fue añadida y la mezcla refluida durante 5min y evaporada. El residuo fue tratado con ácido trifluoroacético y evaporado. La purificación realizada por HPLC, Método A, la evaporación y la tritución con dietil éter dieron el producto del título, como un sólido blanco (82mg).

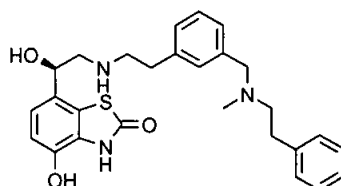
m/z 504 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.46 – 7.27 (m, 6H), 7.21 (t, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 3.16 – 2.97 (m, 6H), 2.89 – 2.75 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 4H). 6H intercambiables no observados a elevada temperatura

Ejemplo 34

Sal del ácido 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(metil-fenetil-amino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacético

94



a) *N*-Boranil-2-{3-[(metil-fenetil-amonio)-metil]-fenil}-etanol

Metil éster del ácido (3-Formil-fenil)-acético (0.64g), ácido acético (0.18 mL) y metil-fenetil-amina (0.44 mL) fueron combinados en diclorometano (10 mL). Después de 1 hora, triacetoxiborohidruro de sodio (0.95 g) fue añadido y la reacción fue agitada durante la noche. Después de 24 horas, el solvente fue evaporado. El residuo resultante fue cargado en un cartucho SCX acondicionado (10g Varian) y lavado con metanol (50mL), luego eluido con solución de amoníaco metanólica (2M, 50mL). La fracción de la elución fue evaporada y el residuo fue disuelto en etanol (10mL). Cloruro de calcio anhidro (0.67 g) fue luego añadido seguido por borohidruro de sodio (0.45 g) y la mezcla resultante agitada durante la noche. Una solución de carbonato de potasio acuosa (2M, 50mL) fue añadida y el etanol evaporado. La fase acuosa fue extraída con etil acetato (3x50mL) y los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50mL), salmuera (50mL), secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados. El residuo fue redissuelto en tetrahidrofurano (10mL) y enfriado hasta 0°C bajo N₂. El complejo de borano-metil sulfuro (2M solución en THF, 2.25 mL) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante 5min. El tetrahidrofurano fue evaporado y el residuo purificado en sílice, eluyendo con dietil éter : *iso*-hexano [1:1 hasta 1:0], para dar el producto del subtítulo, como un aceite (446mg). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.16 (m, 9H), 4.12 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.28 – 3.11 (m, 2H), 2.91 – 2.73 (m, 4H), 2.54 (s, 3H).

b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(metil-fenetil-amino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Periodinano de Dess-Martin (455mg) fue añadido a una solución de *N*-boranil-2-{3-[(metil-fenetil-amonio)-metil]-fenil}-etanol (253mg) en diclorometano (4mL). Después de 75 minutos, la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de: tiosulfato de sodio (10g); agua (10mL); bicarbonato de sodio acuoso saturado (10mL) y etil acetato (20mL). Agitada vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla fue separada y la fase acuosa extraída con etil acetato (20mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (20mL), salmuera (20mL), secados (sulfato de magnesio) y evaporados. El residuo

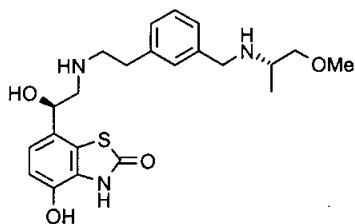
fue disuelto en metanol (10mL), luego 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) y ácido acético (24μL) fueron añadidos. Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (36mg) fue añadido. Después de 18 horas, solución de amoníaco 0.880 (0.5mL) fue añadida y la mezcla de reacción concentrada. El residuo fue cargado en resina Tosic-65A acondicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo / propan-2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo / propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol / solución de amoníaco 0.880 [4:1] (100mL). La fracción de la elución fue evaporada, y el residuo redissuelto en tetrahidrofurano (10mL), etilendiamina (0.25mL) fue añadida y la mezcla refluida durante 5 minutos y evaporada. El residuo fue tratado con ácido trifluoroacético y evaporado. La purificación realizada por HPLC, Método A, la evaporación y la trituración con dietil éter dieron el producto del título como un sólido blanco (16.3mg).

m/z 478 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 7.44 – 7.15 (m, 9H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.95 – 4.86 (m, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 3.28 – 2.90 (m, 11H), 2.67 – 2.60 (m, 2H). 6H intercambiables no observados a elevada temperatura

Ejemplo 35

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-({2-[3-({1*S*-metiletil]amino}metil)fenil]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona bis-hidrocloreto.



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxietil)bencil]-2-metoxi-1*S*-metiletil)carbámico

Preparado a partir de 1*S*-metoxi-2-propilamina (0.267g) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 356mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a). La purificación realizada en sílice, eluyendo con 60% dietil éter / *iso*-hexano dio el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (280mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 3H), 4.51 – 4.28 (m, 3H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.85 (q, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 9H), 1.11 (d, 3H).

5 **b) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-({2-[3-({1*S*-2-metoxi-1-metiletil}amino)metil]fenil}etil)amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona bis-hidrocloruro.**

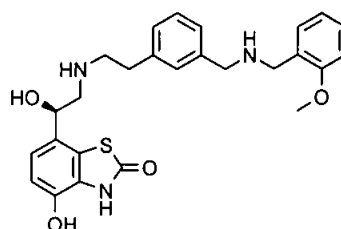
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)bencil]-(2-metoxi-1*S*-metiletil)carbámico (280mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (0.1g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). El residuo fue purificado por HPLC, método B. El material purificado fue disuelto en acetonitrilo (2mL), tratado con un exceso de solución cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado. El residuo fue redisoluto en acetonitrilo, tratado con un exceso de solución de cloruro de hidrógeno 2M etéreo una segunda vez y evaporado. El residuo fue triturado con dietil éter y filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100mg).

m/z 432 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 9.00 – 8.88 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.99 – 4.97 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.21 – 3.17 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 2H), 1.28 (d, 3H).

Ejemplo 36

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



25

a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)bencil]-(2-metoxibencil)carbámico

Preparado a partir de 2-metoxibencilamina (0.411g) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1 paso a) (356mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a). La purificación realizada en sílice, eluyendo con 60% dietil éter / *iso*-hexano, dio el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (504mg).

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.05 (m, 7H), 6.93 (t, 1H), 6.84 (d, , 1H), 4.49 – 4.38 (m, 4H), 3.84 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 1.47 – 1.47 (m, 9H).

b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-

5 metoxibencilamino)metil]fenil}etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxietil)bencil]-(2-metoxibencil)carbámico (252mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-

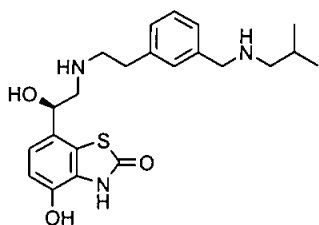
10 producto crudo fue purificado por HPLC, método B. El material purificado fue disuelto en acetonitrilo (2mL), evaporado y el residuo fue triturado con dietil éter y filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (81mg).

m/z 480 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.39 – 7.30 (m, 6H), 7.06 (d, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.93 – 4.90 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.25 – 3.00 (m, 6H). 7H intercambiables no observados a elevada temperatura.

Ejemplo 37

**4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-{2-[3-(isobutilaminometil)fenil]-etilamino}etil)]-3H-
20 benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro.**



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxietil)bencil]-(iso-butil)carbámico

Preparado a partir de *iso*-butilamina (1.182g) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 356mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso b). La purificación
25 realizada en sílice, eluyendo con dietil éter / *iso*-hexano [1:1], dio el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido (451mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 3H), 4.45 – 4.41 (m, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 9H), 0.87 (d, 6H).

b) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-{2-[3-(isobutilaminometil)fenil]-etilamino}etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

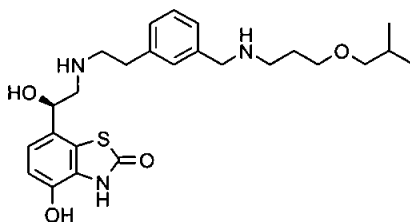
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)bencil]-(iso-butil)carbámico (225mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (100mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). El producto crudo fue purificado por HPLC, método A. El material purificado fue disuelto en acetonitrilo (2mL), tratado con una gota de ácido clorhídrico concentrado y evaporado. El residuo fue disuelto en una mezcla de acetonitrilo / *iso*-propanol [1:1], tratado con una gota de ácido clorhídrico concentrado y evaporado. El residuo fue triturado con dietil éter, filtrado y secado, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (27mg).

m/z 416 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 7.51 – 7.25 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.04 – 5.00 (m, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.23 – 3.16 (m, 3H), 3.07 – 3.01 (m, 4H), 2.72 – 2.67 (m, 2H), 2.04 (septeto, 1H), 0.94 (d, 6H).

Ejemplo 38

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-*iso*-butoxipropilamino)metil]fenil}-etilamino)etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro.



20

a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)bencil]-(3-*iso*-butoxipropil)carbámico

Preparado a partir de 3-(*iso*-butoxi)propilamina (0.393g) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 356mg) usando el método del Ejemplo 16 (paso b). La purificación realizada en sílice, eluyendo con dietil éter / *iso*-hexano [3:2], dio el compuesto del subtítulo como un aceite (464mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.12 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.86 – 1.74 (m, 3H), 1.51 – 1.41 (m, 9H), 0.88 (d, 6H).

30

b) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-*iso*-butoxiopropilamino)metil]fenil}-etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro.

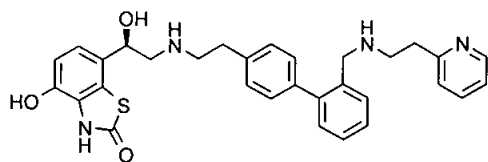
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxietil)bencil]-(3-*iso*-butoxiopropil)carbámico (232mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (100mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). El producto crudo fue purificado por HPLC, método B. El material purificado fue disuelto en acetonitrilo (2mL), tratado con una gota de ácido clorhídrico concentrado y evaporado. El residuo fue disuelto en una mezcla de acetonitrilo / *iso*-propanol [1:1], tratado con una gota de ácido clorhídrico concentrado y evaporado. El residuo fue triturado con dietil éter, filtrado y secado, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (54mg).

m/z 474 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.28 – 9.14 (m, 3H), 8.94 – 8.85 (m, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.01 – 4.97 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.09 – 2.91 (m, 6H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 0.83 (d, 6H).

Ejemplo 39

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{2'-(2-piridin-2-il-etilamino)-metil}-bifenil-4-il)-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona tris-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido [4'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-2-ilmetil]-(2-piridin-2-il-etil)-carbámico

Preparado a partir de metil éster del ácido (2'-formil-bifenil-4-il)-acético (Ejemplo 26, paso a, 533mg) y 2-(2-aminoetil)piridina (244mg) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26 (paso b). La purificación realizada en sílice, eluyendo con un gradiente de metanol (0–10%) en diclorometano, proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite (300mg).

m/z 433 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.34 – 7.14 (m, 9H), 7.05 (dd, 2H), 4.31 (d, 2H), 3.93 (q, 2H), 3.38 (d, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{2'-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-bifenil-4-il}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona tris-trifluoroacetato

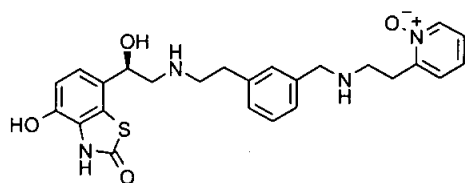
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [4'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-2-ilmetil]-(2-piridin-2-il-etil)-carbámico (250mg) y 7-(2-amino-1-*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (108mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), (sulfato de sodio como agente de secado) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10mg).

m/z 541 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO, 90°C) δ 8.44 (d, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.54 – 7.17 (m, 9H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.95 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.33 – 3.20 (m, 4H), 3.18 – 3.12 (m, 2H), 3.10 – 2.99 (m, 4H). 8H intercambiables no observados a 90°C.

Ejemplo 40

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etilamino]-metil]-fenil)-etilamino]-etil}-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etil]-carbámico

Di-*tert*-butil dicarbonato (275mg) fue añadido a una solución de 2-{3-[2-(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etanol (Ejemplo 11, paso a, 260mg) en diclorometano (10mL). Después de 1.5 horas, ácido 3-cloroperoxibenzoico (70% grade, 300mg) fue añadido. Después de 1.5 hora adicional, la mezcla de reacción fue tratada con solución de tiosulfato de sodio acuosa saturada y extraída con etil acetato. La fase orgánica fue separada y lavada secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, luego secada (sulfato de magnesio) y evaporada, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite claro (450mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.26 – 7.03 (m, 7H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.49 (s, 9H), OH no observado.

b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

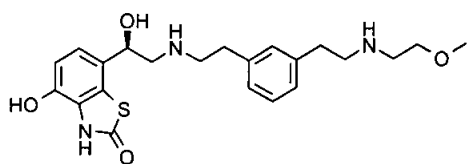
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etil]-carbámico (300mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (110mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35mg).

m/z 481 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 5H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.50 – 2.91 (m, 10H).

Ejemplo 41

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona -bis- trifluoroacetato



a) Etil éster del ácido (3-{2-[*tert*-butoxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-fenil)-acético

Periodinano de Dess-Martin (1.5g) fue añadido, a 0°C, a una solución de etil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-acético (700mg) [preparado de acuerdo con EP1577291] en diclorometano seco (50mL). Después de 2 horas, la reacción fue vertida en una mezcla de etil acetato (100mL), tiosulfato de sodio (13g), agua (50mL) y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (100mL), y fue agitada vigorosamente durante 10 minutos. La fase acuosa fue separada y extraída con etil acetato (30mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (50mL), secados sobre sulfato de magnesio y evaporados. Una porción del aldehído crudo (220mg) fue disuelta en diclorometano (2mL) y 2-metoxietilamina (170mg) fue añadida, seguida por triacetoxiborohidruro de sodio (430mg). Después de 2 horas, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y extraída con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La fase orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio y añadida a di-*tert*-butil dicarbonato (450mg). Después de 24h, la reacción fue purificada en sílice, eluyendo con un gradiente de etanol (0–2%) en diclorometano, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (240mg).

120

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (t, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 3H), 4.15 (q, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.51 – 3.38 (m, 4H), 3.38 – 3.26 (m, 5H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, 3H).

b) *Tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-etil}-(2-metoxi-etil)-

- 5 **carbámico** Borohidruro de litio 2M en solución de tetrahidrofurano (0.7mL) fue añadido a una solución de etil éster del ácido (3-{2-[*tert*-butoxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]-etil}-fenil)-acético (230mg) en tetrahidrofurano (10mL) y calentada hasta el refluxo durante 1 hora. Al enfriar, la reacción fue diluida con etil acetato y extraída
- 10 secuencialmente, dos veces con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, una vez con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (200mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (t, 1H), 7.15 – 7.00 (m, 3H), 3.85 (q, 2H), 3.52 – 3.22 (m, 9H), 2.89 – 2.77 (m, 4H), 1.45 (s, 1H), 1.42 (s, 9H).

- 15 **c) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato**

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-(2-metoxi-etil)-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (110mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para

20 dar el compuesto del título como un sólido blanco (35mg).

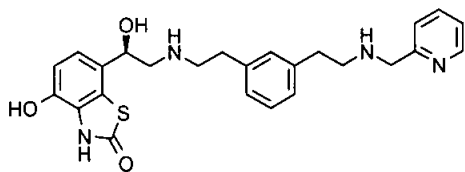
m/z 432 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 8H), 2.93 (s, 4H).

25

Ejemplo 42

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-fenil)-etilamino]-etil]-3H-benzotiazol-2-ona tris-trifluoroacetato



- 30 **a) Etil éster del ácido {3-[2-(*tert*-butoxicarbonil-piridin-2-ilmetil-amino)-etil]-fenil}-acético**

Preparado a partir de 2-aminometilpiridina (220mg) y etil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-acético (220mg) usando el método del Ejemplo 41 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (280mg).

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (ddd, 1H), 7.64 (td, 1H), 7.25 – 7.01 (m, 6H), 4.51 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.54 – 3.40 (m, 2H), 2.91 – 2.74 (m, 2H), 1.44 (d, 9H), 1.24 (t, 3H). Rotámeros en solución.

b) *Tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-piridin-2-ilmetil-carbámico

- 10 Preparado a partir de etil éster del ácido {3-[2-(*tert*-butoxicarbonil-piridin-2-ilmetil-amino)-etil]-fenil}-acético (0.27g) usando el método del Ejemplo 41 (paso b), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (280mg).

- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, 0.5H), 8.53 (d, 0.5H), 7.89 (t, 0.5H), 7.64 (td, 0.5H), 7.44 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 6.95 (m, 4H), 4.70 (dd, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.58 – 3.40 (m, 2H), 2.97 – 2.73 (m, 4H), 1.42 (d, 9H). Rotámeros en solución.

c) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona tris- trifluoroacetato

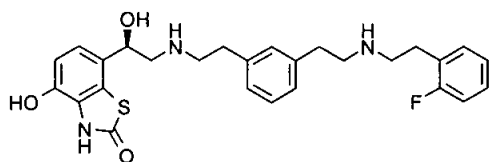
- 20 Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-piridin-2-ilmetil-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (110mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (75mg).

m/z 465 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.29 – 2.85 (m, 10H).

Ejemplo 43

- 30 Sal de 7-{2-[2-(3-{2-[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloreuro.



a) Etil éster del ácido [3-(2-{*tert*-butoxicarbonil-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amino}-etil)-fenil]-acético

Preparado a partir de 2-(2-fluorofenil)etilamina (222mg) y etil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-acético (220mg) usando el método del Ejemplo 41 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (100mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 6.95 (m, 8H), 4.14 (q, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.43 – 3.26 (m, 4H), 3.00 – 2.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (t, 3H).

b) *Tert*-butil éster del ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-carbámico

Preparado a partir de etil éster del ácido [3-(2-{*tert*-butoxicarbonil-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amino}-etil)-fenil]-acético (100mg) usando el método del Ejemplo 41 (paso b), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (90mg).

^1H NMR (500 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.42 – 6.95 (m, 8H), 4.31 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (q, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 4H), 2.56 (s, 9H).

c) Sal de 7-{2-[2-(3-{2-[2-(2-fluoro-fenil)-etilamino]-etil]-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro.

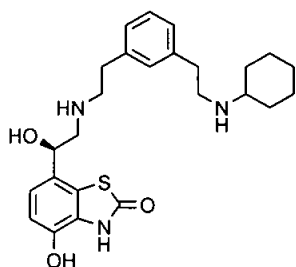
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-carbámico (90mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (55mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La sal de trifluoroacetato, de la HPLC, fue tratada con ácido clorhídrico 2M en dietiléter (4mL) y evaporada para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20mg).

m/z 496 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (Agilent multimodo)

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.30 (s, 3H), 8.90 (s, 1H), 7.41 – 7.26 (m, 3H), 7.25 – 7.09 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.00 (t, 1H), 3.24 – 2.91 (m, 14H).

Ejemplo 44

Sal de 7-(2-{2-[3-(2-ciclohexilamino-etil)-fenil]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) Ácido (3-ciclohexilcarbamoilmetil-fenil)-acético

- 5 Ciclohexilamina (510mg), ácido (3-carboximetil-fenil)-acético (1.0g), 1-hidroxibenzotriazol (700mg) y base de Hunig (0.9mL) fueron añadidos a un frasco de fondo redondo y disueltos en diclorometano (40mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos luego 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (990mg) fue añadido. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla fue diluida con diclorometano (40mL) y lavada con ácido clorhídrico 2M (2x40mL). La capa orgánica fue aislada y extraída con hidróxido de sodio 2M (2x40mL). El extracto básico fue aislado, acidificado con ácido clorhídrico 2M y extraído con diclorometano (2x40mL). Los extractos de diclorometano fueron combinados, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados para dar 626mg del
- 10 producto del subtítulo como un sólido blanco.

m/z 276 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 5.33 – 5.30 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.84 – 1.80 (m, 2H), 1.61 – 1.54 (m, 3H), 1.36 – 1.26 (m, 2H), 1.12 – 0.96 (m, 3H).

20

b) 2-[3-(2-Ciclohexilamino-etil)-fenil]-etanol

- Ácido (3-Ciclohexilcarbamoilmetil-fenil)-acético (620mg) fue disuelto en diclorometano seco (25mL) y tratado con complejo borano-metil sulfuro (2M, 12mL) a temperatura ambiente. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y a reflujo
- 25 durante 1 hora adicional. La mezcla fue enfriada, apagada con metanol y tratada con 2M ácido clorhídrico (25mL). La mezcla acidificada fue calentada a reflujo durante 10 minutos, enfriada y basificada con hidróxido de sodio 2M. La mezcla básica fue extraída con diclorometano (2x50mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre

sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados hasta producir 500mg del compuesto del subtítulo como un aceite.

m/z 248 $[M+H]^+$ (APCI)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (t, 1H), 7.06 (d, 3H), 3.85 (t, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 4H),
5 2.79 – 2.75 (m, 2H), 2.41 (quinteto, 1H), 1.87 (d, 2H), 1.72 (d, 2H), 1.60 (d, 1H), 1.29 –
1.11 (m, 3H), 1.09 – 0.99 (m, 2H).

c) *Tert*-butil éster del ácido ciclohexil-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-carbámico

2-[3-(2-Ciclohexilamino-etil)-fenil]-etanol (360mg) fue disuelto en diclorometano
10 (18mL) y tratada con di-*tert*-butil dicarbonato (320mg) a temperatura ambiente. La
solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue
luego concentrada y el residuo recogido fue purificado en sílice, eluyendo con
diclorometano:etil acetato 8:1, para dar 460g del compuesto del subtítulo como un aceite.
 m/z 248 $[M+H]^+$ (APCI)

15

d) Sal de 7-(2-{2-[3-(2-ciclohexilamino-etil)-fenil]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

Tert-butil éster del ácido ciclohexil-{2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-carbámico
(200mg) fue disuelto en diclorometano seco (20mL) y tratado con Periodinano de Dess-
20 Martin (300mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada bajo nitrógeno a
temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato
(40mL) y apagada con tiosulfato de sodio saturado (20mL) y bicarbonato de sodio
saturado. La mezcla bifásica fue agitada durante 10 minutos y la capa orgánica fue
separada. La capa acuosa restante fue extraída con etil acetato (2x20mL). Los extractos
25 orgánicos fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio
anhidro, filtrados y concentrados para dar un aceite. El aceite aislado fue disuelto en
metanol (10mL) y añadido a una solución agitada de 7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-
hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (130g), disuelto en metanol (10mL) y ácido
acético (40mL), bajo nitrógeno. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5
30 minutos luego cianoborohidruro de sodio (40mg) fue añadido y la reacción fue agitada a
temperatura ambiente durante unas 4 horas adicionales. La mezcla de reacción fue apagada
con amoníaco 0.880 y concentrada. El residuo aislado fue disuelto in *iso*-
propanol:acetonitrilo (5:1, 5mL) y adsorbido en resina Tosic-65A. La resina fue lavada con
iso-propanol:acetonitrilo (5:1) y eluida con *iso*-propanol : amoníaco 0.880. El eluyente

128

básico fue concentrada y el residuo aislado fue disuelto en ácido trifluoroacético, concentrado y purificado por HPLC preparatoria, usando una Columna Symmetriprep® C8 5 µm 19 x 50 mm, para dar un aceite. El aceite fue disuelto en acetonitrilo y tratado con 2M ácido clorhídrico, en dietil éter, para dar 79 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

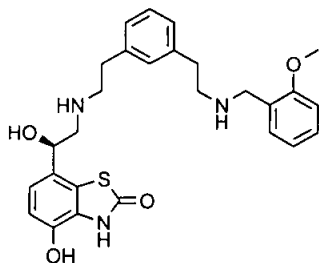
m/z 456 (M+H)⁺ (Agilent multimodo+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.28 (bs, 1H), 9.04 (bs, 2H), 8.85 (bs, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (bs, 1H), 4.99 (t, 1H), 3.17 – 2.95 (m, 10H), 2.06 (d, 2H), 1.76 (d, 2H), 1.61 (d, 1H), 1.39 – 1.08 (m, 6H).

10.

Ejemplo 45

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(2-metoxi-bencilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



15 a) Ácido {3-[(2-metoxi-bencilcarbamoil)-metil]-fenil}-acético

Preparado a partir de 2-metoxi-bencilamina (1.4g), ácido (3-carboximetil-fenil)-acético (2g), 1-hidroxibenzotriazol (1.4g), base de Hunig (1.8mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (2.0g), usando el método del Ejemplo 44 (paso a), para dar 990mg del compuesto del subtítulo como un sólido blanco.

20 m/z 314 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (bs, 1H), 8.31 (t, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.45 (s, 2H).

25 b) 2-{3-[2-(2-Metoxi-bencilamino)-etil]-fenil}-etanol

Preparado a partir de ácido {3-[(2-metoxi-bencilcarbamoil)-metil]-fenil}-acético (3.0g) y complejo borano-metil sulfuro (2M, 48mL) usando el método del Ejemplo 44 (paso b) para dar 2.7g del compuesto del subtítulo como un aceite.

m/z 286 (M+H)⁺ (APCI)

c) *Tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-(2-metoxi-bencil)-carbámico

Preparado a partir de 2-{3-[2-(2-metoxi-bencilamino)-etil]-fenil}-etanol (2.7g) y di-
 5 *tert*-butil dicarbonato (2.1g) usando el método del Ejemplo 44 (paso c). El compuesto fue
 purificado en sílice, eluyendo con diclorometano:etil acetato 5:1 para dar 3.5g del
 compuesto del subtítulo como un aceite.

m/z 286 (M+H)⁺ (APCI) – Fragmentos del grupo Boc en el analizador de masas.

10 d) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(2-metoxi-bencilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

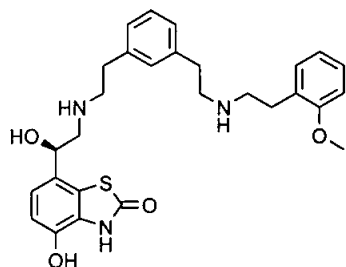
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-(2-
 metoxi-bencil)-carbámico (200mg), Periodinano de Dess-Martin (260mg), 7-(2-amino-
 1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (110mg) y
 15 cianoborohidruro de sodio (36mg) usando el método del Ejemplo 44 (paso d) para dar
 126mg del producto del título como un sólido blanco.

m/z 494 (M+H)⁺ (Agilent multimodo+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.28 (bs, 1H), 9.36 (bs, 1H), 9.22 (bs, 2H),
 8.92 (bs, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 4H), 7.1 (d, 1H), 7.00
 20 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.17 – 3.00 (m,
 10H).

Ejemplo 46

25 Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-[2-(2-metoxi-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) Ácido (3-{[2-(2-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metil}-fenil)-acético

Preparado a partir de ácido (3-carboximetil-fenil)-acético (2.00g), 2-(2-metoxi-fenil)-
 etilamina (1.60g), 1-hidroxibenzotriazol (1.40g), Base de Hunig (1.8mL), 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (2.00g), usando el método del Ejemplo 44 (paso a), para dar 1.03g del compuesto del subtítulo como un sólido blanco.

m/z 328 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (t, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 7.07 (t, 2H), 6.95 (d, 1H),
5 6.81 (t, 2H), 5.65 (bs, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 2H),
2.74 (t, 2H).

b) 2-(3-{2-[2-(2-Metoxi-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etanol

Preparado a partir de ácido (3-{[2-(2-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metil}-fenil)-acético
10 (1.03g) y complejo borano-metil sulfuro (2M, 15mL) usando el método del Ejemplo 44
(paso b) para dar 890mg del compuesto del subtítulo como un aceite.

m/z 300 (M+H)⁺ (APCI)

c) *Tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-carbámico

Preparado a partir de 2-(3-{2-[2-(2-Metoxi-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etanol
(900mg) y di-*tert*-butil dicarbonato (700mg) usando el método del Ejemplo 44 (paso c). El
compuesto fue purificado en sílice, eluyendo con diclorometano:etil acetato 5:1 para dar
1.13 g del compuesto del subtítulo como un aceite.

20 m/z 300 (M+H)⁺ (APCI) – Fragmentos del grupo Boc en el analizador de masas

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (t, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 4H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 3.85
– 3.78 (m, 5H), 3.40 – 3.30 (m, 4H), 2.84 – 2.79 (m, 6H), 1.39 (s, 9H).

d) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-[2-(2-metoxi-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloreto

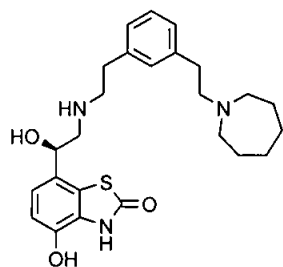
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-carbámico (200mg), Periodinano de Dess-Martin (250mg), 7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (110mg) y
cianoborohidruro de sodio (34mg) usando el método del Ejemplo 44 (paso d) para dar
30 106mg del compuesto del título como un sólido blanco.

m/z 508 (M+H)⁺ (Agilent multimodo+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H), 9.83 (bs, 1H), 9.23 (bs, 2H),
8.93 (bs, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.17 (t, 4H), 6.99 (d, 1H), 6.91 (t, 2H), 6.80 (d, 1H),
5.01 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.15 – 2.98 (m, 14H).

Ejemplo 47

Sal de 7-(2-{2-[3-(2-azepan-1-il-etil)-fenil]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

**a) Ácido [3-(2-azepan-1-il-2-oxo-etil)-fenil]-acético**

Preparado a partir de ácido (3-carboximetil-fenil)-acético (990mg), azepan (500g), 1-hidroxibenzotriazol (690mg), Base de Hunig (0.89mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (980mg), usando el método del Ejemplo 44 (paso a), para dar

m/z 276 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (t, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 1.70 (quinteto, 2H), 1.60 (quinteto, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 4H).

b) 2-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-fenil]-etanol

Preparado a partir de [3-(2-azepan-1-il-2-oxo-etil)-fenil]-ácido acético (700mg) y complejo borano-metil sulfuro (2M, 14.5mL) usando el método del Ejemplo 44 (paso b) para dar 540mg del compuesto del subtítulo como un aceite.

m/z 248 (M+H)⁺ (APCI)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.06 (t, 3H), 3.85 (t, H), 2.86 (t, 2H), 2.79 – 2.55 (m, 8H), 1.74 – 1.52 (m, 8H).

c) (2-{3-[2-(Azepan-1-il-κ/η)etil]fenil}etanol)(trihidrido)boro

2-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-fenil]-etanol (540mg) fue disuelto en tetrahidrofurano seco (20mL) y enfriado hasta 0°C. El complejo borano-metil sulfuro (2M, 1.7mL) fue añadido a la solución enfriada en forma de gotas. La reacción fue agitada a 0°C durante 10 minutos y luego apagada con metanol. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo aislado

fue purificado en sílice, eluyendo con etil acetato:diclorometano (1:7) para dar 450mg de producto del subtítulo como un sólido blanco.

m/z 248 (M+H)⁺ (APCI) – El complejo de borano se rompió en el analizador de masas.

5 **d) Sal de 7-(2-{2-[3-(2-azepan-1-il-etil)-fenil]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**

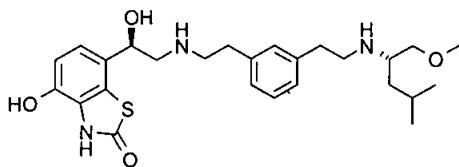
(2-{3-[2-(Azepan-1-il- κ N)etil]fenil}etanol)(trihidrido)boro (200mg) fue disuelto en diclorometano seco (20mL) y tratado con Periodinano de Dess-Martin (390mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (40mL) y apagada con tiosulfato de sodio saturado (20mL) y bicarbonato de sodio saturado. La mezcla bifásica fue agitada durante 10 minutos y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa restante fue extraída con etil acetato (2x20mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados para dar un aceite. El aceite aislado fue disuelto en metanol (10mL) y añadido a una solución agitada de 7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (160mg), disuelto en metanol (10mL) y ácido acético (40mL), bajo nitrógeno. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos luego cianoborohidruro de sodio (53mg) fue añadido y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante unas 4 horas adicionales. La mezcla de reacción fue apagada con amoníaco 0.880 y concentrada. El residuo aislado fue disuelto en *iso*-propanol:acetonitrilo (5:1, 5mL) y adsorbido en resina Tosic-65A. La resina fue lavada con *iso*-propanol:acetonitrilo (5:1) y eluido con *iso*-propanol : amoníaco 0.880. El eluyente básico fue concentrado y el residuo aislado fue disuelto en tetrahidrofurano seco (20mL) y tratado con etileno diamina (0.2mL). La mezcla fue agitada al reflujo durante 5 minutos luego enfriada hasta la temperatura ambiente y concentrada. El residuo recogido fue disuelto en ácido trifluoroacético, concentrado y purificado por HPLC preparatoria, usando una Columna Symmetriprep® C8 5 μ m 19x50mm, para dar un aceite. El aceite fue disuelto en acetonitrilo y tratado con ácido clorhídrico 2M, en dietil éter, para dar 61 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

m/z 456 (M+H)⁺ (Agilent multimodo+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.64 (bs, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.28 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.13 (t, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.44 (bs, 1H), 4.97 (t, 1H), 3.39 (bs, 2H), 3.23 – 2.95 (m, 12H), 1.82 (bs, 4H), 1.65 – 1.56 (m, 4H).

Ejemplo 48

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(1*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



5

a) 1*S*-Metoximetil-3-metil-butilamina

Hidruro de sodio (380mg) fue lavado con hexano y suspendido en tetrahidrofurano seco (8mL) bajo nitrógeno. Una solución de (*S*)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (1.0g), disuelta en tetrahidrofurano seco (20mL), fue añadida a la suspensión agitada en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas, luego metil yoduro (1.2g) fue añadido en forma de gotas y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante unas 2 horas adicionales. La mezcla fue diluida con etil acetato (50mL) y lavada con salmuera (50mL). La capa orgánica fue aislada y la capa acuosa restante fue extraída con etil acetato (2x25mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados para dar 700mg del producto del subtítulo como una mezcla cruda.

10

15

m/z 132 ($M+H$)⁺ (APCI)

b) Ácido {3-[(*S*)-1-metoximetil-3-metil-butilcarbamoil]-metil}-fenil}-acético

Preparado a partir de ácido (3-carboximetil-fenil)-acético (560mg), 1*S*-metoximetil-3-metil-butilamina (380mg), 1-hidroxibenzotriazol (390mg), base de Hunig (0.45mL), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloruro (560mg), usando el método del Ejemplo 44 (paso a), para dar 270mg del compuesto del subtítulo como un aceite.

20

m/z 294 ($M+H$)⁺ (APCI)

25

c) 2-{3-[2-(1*S*-Metoximetil-3-metil-butilamino)-etil]-fenil}-etanol

Preparado a partir de ácido {3-[(1*S*-metoximetil-3-metil-butilcarbamoil)-metil]-fenil}-acético (270mg) y el complejo borano-metil sulfuro (2M, 4.5mL) usando el método del Ejemplo 44 (paso b) para dar 210mg del compuesto del subtítulo como un aceite.

30

m/z 280 ($M+H$)⁺ (APCI)

d) *Tert*-butil éster {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-((S)-1-metoximetil-3-metil-butil)-carbámico

Preparado a partir de 2-{3-[2-(1*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-etil]-fenil}-etanol (210mg) y di-*tert*-butil dicarbonato (160mg) usando el método del Ejemplo 44 (paso c). El

- 5 compuesto fue purificado en sílice, eluyendo con diclorometano:etil acetato 6:1 para dar 0.15 g del compuesto del subtítulo como un aceite.

m/z 280 ($M+H$)⁺ (APCI) – Fragmentos del grupo Boc en el analizador de masas

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 3H), 4.11 (d, 2H), 3.45 – 3.22 (m, 6H), 2.96 (s, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.54 (d, 11H), 0.92 (q, 6H).

10

e) Sal de 4-hidroxi-7-[(*R*)-1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido {2-[3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-(1*S*-metoximetil-3-metil-butil)-carbámico (150mg), Periodinano de Dess-Martin (200mg), 7-

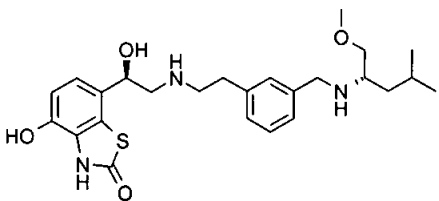
- 15 (2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (84mg) y cianoborohidruro de sodio (30mg) usando el método del Ejemplo 44 (paso d) para dar 45mg del compuesto del título como un sólido blanco.

m/z 488 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo+)

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 10.29 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 9.12 – 8.97 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (s, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 3.67 – 3.52 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25–3.30 (m, 1H), 3.20 – 3.15 (m, 4H), 3.06 – 2.99 (m, 6H), 1.69 – 1.64 (m, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 2H), 0.89 (q, 6H).

Ejemplo 49

- 25 **Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**



a) 2-{3-[(1*S*-Metoximetil-3-metil-butilamino)-metil]-fenil}-etanol

- 30 3-[2-(Tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-benzaldehído (350mg) y 1*S*-metoximetil-3-metil-butilamina (250mg) fueron disueltos en dicloroetano (15mL) y ácido acético

(0.25mL) y agitados a temperatura ambiente durante 10 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (1.2g) fue añadido a la mezcla y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante unas 3 horas adicionales. La mezcla fue particionada entre bicarbonato de sodio saturado (25mL) y diclorometano (25mL) y la capa orgánica fue aislada. La capa acuosa
 5 restante fue extraída con diclorometano (2x15mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. El residuo aislado fue disuelto en metanol y adsorbido en una columna SCX. La SCX fue lavada con metanol y el producto crudo fue eluido de la columna con amoníaco metanólico (0.7M). El eluyente básico fue concentrado para dar 120mg del compuesto del subtítulo como un aceite
 10 (producto crudo).
 m/z 266 (M+H)⁺

b) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(1*S*-metoximetil-3-metil-butil)-carbámico

15 Preparado a partir de 2-{3-[(1*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-metil]-fenil}-etanol (120mg) y di-*tert*-butil dicarbonato (100mg) usando el método del Ejemplo 44 (paso c). El compuesto fue purificado en sílice, eluyendo con diclorometano:etil acetato 4:1 para dar 110mg del compuesto del subtítulo como un aceite.
 m/z 266 (M+H)⁺ (APCI) – Fragmentos del grupo Boc en el analizador de masas.

20

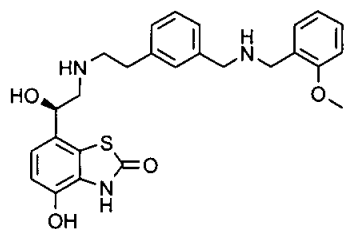
c) Sal de 4-hidroxi-7-[(*R*)-1-hidroxi-2-(2-{3-[(*S*)-1-metoximetil-3-metil-butilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(1*S*-metoximetil-3-metil-butil)-carbámico (110mg), Periodinano de Dess-Martin (150mg), 7-
 25 (2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (63mg) y cianoborohidruro de sodio (20mg) usando el método del Ejemplo 44 (paso d) para dar 45mg del compuesto del título como un sólido blanco.
 m/z 474 (M+H)⁺ (Agilent multimodo+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (bs, 1H), 10.24 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 9.22 (bs, 2H), 8.97 (bs, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.01 (t, 1H), 4.12 (bs, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.20 – 3.15 (m, 3H), 3.03 – 3.01 (m, 4H), 1.62 – 1.51 (m, 3H), 0.84 (d, 3H), 0.79 (d, 3H).

Ejemplo 50

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-malonato



a) 3-[2-(Tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-benzaldehído

- 5 A una solución de 2-[2-(3-bromo-fenil)-etoxi]-tetrahidro-pirano (20g) en tetrahidrofurano anhidro (300mL) a -78°C fue añadido *n*-butil litio (2.5M en hexanos, 33.6ml) en forma de gotas durante 5 minutos. La solución oscura fue mantenida a -78°C durante 30 minutos, luego *N,N*-dimetilformamida (16.35ml) fue añadida. La mezcla fue agitada a -78°C durante media hora, luego apagada con acetato de amonio acuoso, y se
- 10 dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante fue extraída con etil acetato, y los productos orgánicos lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio y concentrados *al vacío* para dar un aceite amarillo/naranja (16.0g). El material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 4.59 – 4.56 (m, 1H), 3.84 (dt, 1H), 3.66 – 3.53 (m, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 2.94 (t, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 4H).
- 15

b) (2-Metoxi-bencil)- {3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-amina

- A una solución de 3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-benzaldehído (10g) y 2-metoxibencilamina (6g) en tolueno (150mL) fue añadido TsOH (100mg). La mezcla fue calentada al reflujo en un aparato de Dean-Stark durante un par de horas. Alrededor de 1mL de agua fue desplazada. La reacción fue verificada por TLC, *iso*-hexano/EtOAc (4/1, $R_f \sim 0.5$). La mezcla fue enfriada y lavada con bicarbonato acuoso, luego concentrada al vacío. El residuo fue azeotropizado dos veces con tolueno y fue tomado en etanol (150ml).
- 20 La solución fue enfriada hasta 0°C y borohidruro de sodio (1.65g) fue añadido lentamente. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. Agua fue añadida (150mL) y el etanol eliminado al vacío. El residuo fue particionado entre bicarbonato acuoso y etil acetato. Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas al vacío para dar un aceite amarillo (6.5 g). El material fue usado en
- 25
- 30 el próximo paso sin purificación adicional.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.33 (dd, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.56 (t, 1H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.70 – 3.49 (m, 4H), 3.41 – 3.28 (m, 1H), 2.81 (t, 1H), 2.50 (quinteto, 1H), 1.75 – 1.29 (m, 4H).

5

c) *Tert*-butil éster del ácido (2-metoxi-bencil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-carbámico

A una solución de (2-metoxibencil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-amina (15g) en diclorometano (200mL) a 0°C fue añadido *N,N*-diisopropilamina (3.7ml) y di-*tert*-butil dicarbonato (4.2g). La reacción fue agitada durante 4 horas y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción fue particionada entre diclorometano y bicarbonato acuoso. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio luego concentrada al vacío para dar un aceite amarillo (18.1g). El material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

15 [M+H-BOC] 356

d) *Tert*-butil éster del ácido (2-metoxi-bencil)-{3-[2-(hidroxi)-etil]-bencil}-carbámico

Tert-butil éster del ácido (2-Metoxi-bencil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-carbámico (51g) fue disuelto en una mezcla de THF (250mL), AcOH (225mL) y agua (150mL) y la mezcla resultante refluida durante un total de 10 horas. La mayoría del tetrahidrofurano y el ácido acético fue evaporada y el pH fue ajustado hasta 8 usando solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La fase acuosa fue extraída con etil acetato (3x250mL) y los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (250mL), salmuera (250mL), secados sobre sulfato de sodio, filtrados y evaporados. El material crudo fue purificado en dos porciones por cromatografía de columna eluyendo con diclorometano:etil acetato (95:5 hasta 80:20 gradiente) para dar un aceite amarillo (un total de 17.2g).

20
25
30

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.07 – 6.88 (m, 4H), 4.63 (t, 1H), 4.40 – 4.23 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (td, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.39 (s, 9H).

e) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona

Una solución vigorosamente agitada de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato

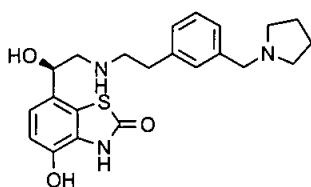
preparada de acuerdo con el procedimiento a partir de *tert*-butil éster del ácido (2-metoxi-bencil)-{3-[2-(hidroxi)-etil]-bencil}-carbámico como es descrito en el Ejemplo 36 (paso b, 56mg) en agua (3mL) fue tratada en forma de gotas con 1 gota de amoníaco acuoso concentrado. Después de agitar durante 2 minutos, el precipitado resultante fue filtrado y
5 lavado con agua antes de ser secado al vacío a temperatura ambiente. Rendimiento 26mg
m/z 480 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)
¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.23 (d, 1H), 7.24–7.14 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 6.96–6.89 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.61–4.58 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.80–2.74 (m, 2H), 2.72–2.63 (m, 4H). 5 protones intercambiables no observados a
10 elevada temperatura.

f) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-malonato sal

A una solución de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona (100mg) en una mezcla de etanol (2mL) y
15 acetonitrilo (10mL) al reflujo (~90°C) fue añadida en forma de gotas una solución de ácido malónico (65mg) en etanol (0.5mL). El precipitado se formó durante la adición pero fue redissuelto con la adición completa del ácido. Acetonitrilo fue añadido hasta que una ligera nubosidad persistió, luego la mezcla fue refluida hasta que la solución se aclaró. La
20 solución fue enfriada hasta ~70–80°C y los cristales sembrados fueron añadidos (~1mg). La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y fue agitada lentamente bajo nitrógeno durante la noche. La solución fue adicionalmente enfriada en un baño de hielo durante 2 horas. El sólido fue recogido por filtración, lavado con acetonitrilo, luego con éter (dos veces) y secado a 50°C bajo alto vacío para dar un rendimiento de 93mg del
25 compuesto del título.
[M+H]⁺ 480
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.41 – 7.28 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.89 – 4.82 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.09 – 2.86 (m, 4H), 2.80 (s, 4H). 7 protones
30 intercambiables no observados.

Ejemplo 51

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) Trihidrido(2-{3-[2-(pirrolidin-1-il-κMetil)]fenil}etanol)boro

- Metil éster del ácido (3-Formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 540mg), ácido acético (0.18mL) y pirrolidina (230mg) fueron combinados en metanol (10mL),
- 5 triacetoxiborohidruro de sodio (950mg) fue luego añadido. Después de 24 horas, el solvente fue evaporado. El residuo resultante fue cargado en un cartucho SCX acondicionado (50g, Varian) y lavado con metanol (250mL), luego eluido con solución de amoníaco metanólica (2M, 150mL). La fracción de la elución fue evaporada y el residuo fue disuelto en etanol (10mL). Cloruro de calcio anhidro (1.0g) fue añadido seguido por
- 10 borohidruro de sodio (680mg) y la mezcla resultante agitada durante la noche. Una solución de carbonato de potasio acuosa (2M, 50mL) fue añadida y la mezcla filtrada. El filtrado fue extraído con etil acetato (3x50mL) y los productos orgánicos combinados lavados con agua (50mL), salmuera (50mL), secados sobre sulfato de sodio y evaporados. El residuo fue redissuelto en tetrahidrofurano (10mL) y enfriado hasta 0°C, bajo nitrógeno.
- 15 El complejo de borano-metil sulfuro (2M solución en tetrahidrofurano, 4.5mL) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante 5 minutos. El tetrahidrofurano fue evaporado y el residuo purificado en sílice, eluyendo con dietil éter : *iso*-hexano [0:1 hasta 1:1] para dar el producto del subtítulo, como un aceite 420mg.
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.20 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (q, 2H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 4H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H). + 4 protones intercambiables no observados.
- 20

b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

- 25 Periodinano de Dess-Martin (194mg) fue añadido a una solución de trihidrido(2-{3-[2-(pirrolidin-1-il-κ*N*)etil]fenil}etanol)boro (84mg) en diclorometano (15mL). Después de 60 minutos, la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de: tiosulfato de sodio (15g); agua (15mL); bicarbonato de sodio acuoso saturado (15mL) y etil acetato (15mL). Agitada vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla fue separada y la fase acuosa extraída con
- 30 etil acetato (2x15mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua

(20mL), salmuera (20mL), secados (sulfato de sodio) y evaporados. El residuo fue disuelto en metanol (5mL), luego (*R*)-7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) y ácido acético (20μL) fueron añadidos. Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (36mg) fue añadido. Después de 18 horas la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue cargado en resina Tosic-65A condicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo : propan-2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo : propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol : solución de amoníaco 0.880 [4:1] (100mL). La fracción de la elución fue evaporada, y el residuo redisoluto en tetrahidrofurano (10mL), etilenodiamina (0.23mL) fue añadida y la mezcla fue refluida durante 5 minutos, luego concentrada. El residuo fue azeotropizado con tolueno dos veces, tratado con ácido trifluoroacético y evaporado. La purificación fue realizada por HPLC, Método B. El material purificado fue disuelto en acetonitrilo (2mL), tratado con un exceso de 2M solución de cloruro de hidrógeno etéreo y evaporado y la trituración con dietil éter dio el producto del título, como un sólido blanco (40mg).

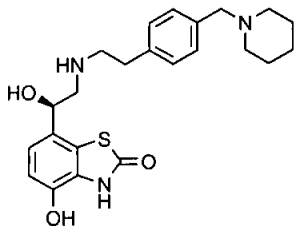
m/z 414 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400 MHz, DMSO 25C) δ 11.67 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.98 (dd, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.05 – 3.80 (m, 2H), 3.32 – 3.15 (m, 4H), 3.09 – 2.92 (m, 4H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 2H).

20

Ejemplo 52

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-(2-{4-piperidin-1-ilmetil}fenil)etilamino)-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloreto.



25 a) 2-(4-Piperidin-1-ilmetilfenil)etanol

Una solución de piperidina (204mg) y metil éster del ácido (4-formilfenil)acético (Ejemplo 16, paso a, 356mg) en diclorometano (10mL) fue agitada durante 1 hora, tratada con triacetoxiborohidruro de sodio (636mg) y agitada durante la noche. La mezcla resultante fue cargada en un cartucho SCX acondicionado (10g, Varian) y lavada con metanol (50mL), luego eluida con solución de amoníaco metanólica (50mL). La fracción

30

de la elución fue evaporada y el residuo fue disuelto en etanol (20mL), tratado con cloruro de calcio anhidro (444mg), seguido por borohidruro de sodio (303mg) y agitado durante la noche. La mezcla fue apagada con solución de carbonato de potasio acuosa (2M, 20mL) y concentrada hasta eliminar la mayor parte del etanol. El residuo fue extraído con etil acetato y luego lavado y secado (sulfato de sodio), el extracto fue evaporado. El residuo fue purificado en sílice, eluyendo con 5% trietilamina en dietil éter para dar el producto del subtítulo, como un aceite incoloro (287mg).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.38 – 2.34 (m, 4H), 1.60 – 1.41 (m, 6H), OH no observado.

b) Etil éster del ácido metanosulfónico 2-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)

Una solución agitada de 2-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)etanol (125mg) y trietilamina (0.18mL) en diclorometano (5mL) fue tratada en forma de gotas a 0°C con metanosulfonil cloruro (71.8mg, 0.05mL) y luego agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla fue diluida con metileno cloruro y lavada con agua. La capa orgánica secada (sulfato de sodio) fue evaporada para dar el compuesto del subtítulo como un aceite blanco con agua (150mg).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.41 (t, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 4H), 1.61 – 1.40 (m, 6H).

c) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-(2-{4-piperidin-1-ilmetil}fenil)etilamino)-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro.

Una mezcla de 7-(2-amino-1*R*-hidroxietil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona (100mg), etil éster del ácido metanosulfónico 2-(4-piperidin-1-ilmetilfenil) (138mg) y carbonato de sodio anhidro (202mg) en *N,N*-dimetilformamida (5mL) fue agitada a 60°C durante la noche. La reacción se dejó enfriar y fue evaporada para eliminar la mayor parte de la dimetilformamida. El residuo fue suspendido en la mezcla de acetonitrilo/*iso*-propanol [1:1], filtrado y el filtrado fue aplicado a un cartucho de resina Tosic-65A. La resina fue lavada con la mezcla de acetonitrilo/*iso*-propanol [1:1] y el producto fue eluido con una solución de 20% amoníaco 0.880 – 40% acetonitrilo en *iso*-propanol. Los eluentes fueron evaporados y el residuo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa usando el método A. La sal de trifluoroacetato fue tomada en acetonitrilo, tratada con un exceso de cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado. El residuo fue tomado nuevamente en acetonitrilo, tratada con un exceso de cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado. El

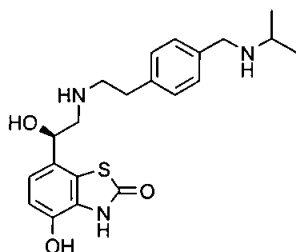
residuo fue triturado con éter y filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (7mg).

m/z 428 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.17 (s, 1H),
5 8.86 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.96 (s,
1H), 4.22 (d, 2H), 3.27 – 3.18 (m, 4H), 3.08 – 3.00 (m, 4H), 2.86 – 2.73 (m, 2H), 1.76 –
1.67 (m, 4H), 1.36 – 1.23 (m, 2H).

Ejemplo 53

- 10 **Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-isopropilaminometil)fenil]etilamino}-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato**



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)bencil]-[isopropil]carbámico

- Preparado a partir de isopropilamina (1.18g) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético
15 (Ejemplo 1, paso a, 356mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (520mg).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.20 – 7.14 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.22 – 3.97 (m, 1H),
3.85 (q, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 9H), 1.10 (d, 6H). OH no observado.

- 20 **b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-isopropilaminometil)fenil]etilamino}-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato**

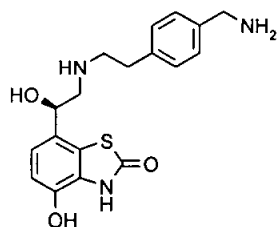
- Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)bencil]-
[isopropil]carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-
benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La
25 purificación realizada por HPLC usando el método B dio el compuesto del título como un sólido blanco (120mg).

m/z 402(M+H)⁺ (Agilent multimodo)

^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.92 – 8.77 (m, 4H), 7.46 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.92 – 4.88 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 2H), 3.32 – 2.91 (m, 7H), 1.27 (d, 6H).

5 Ejemplo 54

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-aminometil)fenil]etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona bis-trifluoroacetato



Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxietil)bencil]carbámico (G.

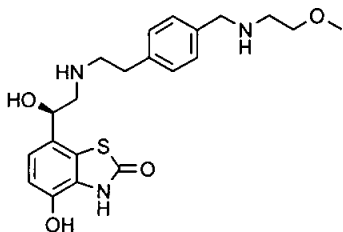
- 10 Wayne y otros, WO 9422835, 188mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100g) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación realizada por HPLC usando el método B dio el compuesto del título como un sólido blanco (97mg).

m/z 360 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

- 15 ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.91 (d, 2H), 8.25 (s, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.93 – 4.90 (m, 1H), 4.02 – 4.01 (m, 2H), 3.17 – 2.90 (m, 6H).

Ejemplo 55

- 20 **Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-{2-metoxi}etilaminometil)fenil]-etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloreto**



a) *Tert*-butil éster del ácido [4-(2-hidroxietil)bencil]-[(2-metoxi)etil]carbámico

- Preparado a partir de 2-metoxietilamina (225mg) y (4-formil-fenil)-acético etil éster del ácido (Ejemplo 16, paso a, 356mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite blanco con agua (367mg).
- 25

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.20 – 7.17 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.86 (q, 2H), 3.51 – 3.38 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 1.49 – 1.45 (m, 9H). OH no observado.

b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-{2-metoxi}etilaminometil)fenil]-etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

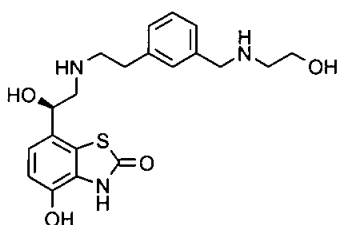
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [4-(2-hidroxi)etil]bencil)-[(2-metoxi)etil]carbámico (232mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (100mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación fue realizada por HPLC usando el método A. La sal de trifluoroacetato fue tomada en un poco de la mezcla de acetonitrilo/*iso*-propanol, tratada con un exceso de cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado. El residuo fue tomado nuevamente en acetonitrilo/*iso*-propanol, tratado con un exceso de cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado. El residuo fue triturado con éter y filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (52mg).

m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$) (Agilent multimodo)

^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.37 (s, 3H), 8.94 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.03 – 4.98 (m, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.19 – 3.00 (m, 8H).

Ejemplo 56

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-hidroxi-etilamino}metil)fenil]etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi)etil]bencil)-[(2-(*tert*-butil-dimetilsilanilo)etil]carbámico

Preparado a partir de 2-(*tert*-butil-dimetilsilanilo)etilamina (Matteucci, Mark y otros WO 9205186, 421mg) y etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 356mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso a), para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (316mg).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.35 – 3.21 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.49 – 1.43 (m, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). OH no observado.

5 **b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-metoxi}etilaminometil)fenil]-etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxietil)bencil]-[(2-(*tert*-butil-dimetilsilanilo)etil)-carbámico (307mg) y 7-(2-amino-1-(*R*)-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (100mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación fue realizada por HPLC usando el método B. La sal de trifluoroacetato fue tomada en un poco de acetonitrilo, tratada con un exceso de cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporada. El residuo fue tomado nuevamente en acetonitrilo, tratado con un exceso de cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado. El residuo fue triturado con un poco de éter y filtrado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100mg).

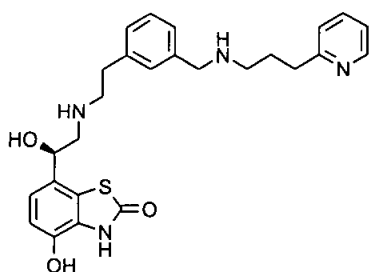
15 m/z 404 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.22 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.02 – 4.99 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 3.20 – 3.16 (m, 2H), 3.07 – 2.92 (m, 6H).

20

Ejemplo 57

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-piridin-2-il-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona tris-hidrocloruro



25

a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[3-piridin-2-il-propil)-carbámico

Una solución de 2-piridinapropanamina dihidrocloruro (940mg) en 1-metil-2-pirrolidona (5mL) fue tratada con 3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-benzaldehído preparada

como es descrito en el Ejemplo 50 (paso a, 500mg) y agitada durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue tratada con triacetoxiborohidruro de sodio (1.0g) y agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Al final de este tiempo, la mezcla fue tratada con ácido clorhídrico 2M acuoso (5mL) y luego agitada durante 3 horas antes de ser cargada en resina Tosic-65A acondicionada (5g, Argonaut). La resina fue lavada con acetonitrilo (100mL) y eluida con trietilamina:acetonitrilo [1:4] (100mL). La fracción eluida fue evaporada y el residuo (800mg) disuelto en diclorometano (20mL). A la solución fue añadido di-*tert*-butil-dicarbonato (650mg) y la mezcla resultante agitada durante 18 horas. Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue purificado en sílice, elución en gradiente de 0-5% metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del subtítulo (90mg).

m/z 371 (M+H)⁺ (APCI)

b) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-oxo-etil)-bencil]-(3-piridin-2-il-propil)-carbámico Una solución de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(3-piridin-2-il-propil)-carbámico (90mg) en diclorometano anhidro (8mL) bajo nitrógeno fue tratada con periodinano de Dess-Martin (123mg) y la mezcla agitada durante 90 minutos. Etil acetato (8mL) fue añadido seguido por tiosulfato de sodio acuoso saturado (8mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (8mL), la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante 10 minutos antes de ser extraída con etil acetato. La capa orgánica fue separada, lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado, secada y el solvente eliminado bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo (90mg).

m/z 369 (M+H)⁺ (APCI)

c) *Tert*-butil éster ácido (3-{2-[2*R*-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-bencil)-(3-piridin-2-il-propil)-carbámico Una solución de 7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (64mg) y *tert*-butil éster del ácido [3-(2-oxo-etil)-bencil]-(3-piridin-2-il-propil)-carbámico (81mg) en metanol (7mL) fue tratada con ácido acético (10mg) seguido por cianoborohidruro de sodio (23mg) y la mezcla resultante fue agitada durante 4 horas. Al final de este tiempo, el solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo particionado entre una mezcla de etil acetato (50mL), salmuera acuosa saturada (50mL) y amoníaco acuoso concentrado (1mL). La capa orgánica fue separada, secada y evaporada

bajo presión reducida. El residuo fue purificado en sílice eluyendo con 1% amoniaco acuoso y 9% metanol en diclorometano para producir el compuesto del subtítulo (53mg).
 m/z 579 (M+H)⁺ (APCI)

5 **d) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-piridin-2-il-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona tris-hidrocloruro**

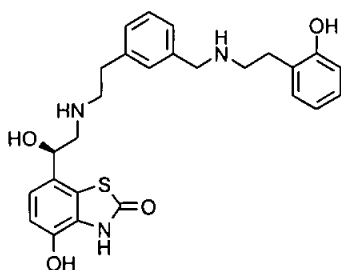
Tert-butil éster del ácido (3-{2-[2*R*-Hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-bencil)-(3-piridin-2-il-propil)-carbámico (53mg) fue disuelto en ácido trifluoroacético (2mL) y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue azeotropizado con acetonitrilo. El residuo fue disuelto en acetonitrilo (10mL) y tratado con una solución de cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (1mL). Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue triturado con dietil éter. La purificación fue realizada por HPLC en una columna Hicrom ACE (50 x 21.2mm) eluyendo con 5-50% acetoneitrilo en 0.2% de ácido trifluoroacético acuoso. El producto fue disuelto en acetoneitrilo (10mL) y tratado con una solución de cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (1mL). Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue triturado con dietil éter para producir el compuesto del título (22mg).

m/z 479 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 6H), 2.94 (s, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H).

25 **Ejemplo 58**

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) Metil éster del ácido [3-({*tert*-butoxicarbonil-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-amino}-metil)-fenil]-acético

Una mezcla de 2-hidroxifenetilamina hidrobromuro sal (480mg) y metil éster del ácido (3-formilfenil)acético preparada como es descrito en el Ejemplo 1 (paso a, 370mg) en
5 diclorometano (10mL) y 1-metil-2-pirrolidona (2mL) fue agitada durante 30 minutos y luego tratada con triacetoxiborohidruro de sodio (1.02g). La mezcla fue agitada durante 18 horas y al final de este tiempo particionada entre etil acetato y bicarbonato de sodio acuoso saturado, la capa orgánica fue separada, secada y el solvente eliminado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano (20mL) y tratado con di-*tert*-butil-
10 dicarbonato (480mg). La solución fue agitada durante 5 horas, al final de este tiempo el solvente fue eliminado bajo presión reducida. El residuo fue purificado en sílice eluyendo con 20% etil acetato en isohexano para producir el compuesto del subtítulo (560mg).
m/z 398 (M-H)- (APCI)

15 b) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-Hidroxi-etil)-bencil]-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico

Una solución de metil éster del ácido [3-({*tert*-butoxicarbonil-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-amino}-metil)-fenil]-acético (560mg) en tetrahidrofurano anhidro (20mL) fue tratada con borohidruro de litio (62mg) y la mezcla fue calentada a 60°C durante 5 horas bajo
20 nitrógeno. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y particionado entre etil acetato y salmuera acuosa saturada, la capa orgánica fue separada, secada y el solvente evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado en sílice, eluyendo con 40% de etil acetato en isohexano para producir el compuesto del subtítulo (500mg).
m/z 370 (M-H)- (APCI)

25

c) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[2-(2-metoximetoxi-fenil)-etil]-carbámico

Una solución de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (123mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2mL) fue tratada con
30 hidruro de sodio (14mg de 60% grado reactivo) y la mezcla agitada bajo nitrógeno durante 10 minutos. Una solución de clorometil metil éter (29mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (0.5mL) fue añadida en forma de gotas seguida por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue particionada entre etil acetato y

salmuera acuosa saturada, la capa orgánica fue separada, secada y el solvente evaporado bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo (110mg).

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.26–7.02 (m, 7H), 6.91 (t, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 4.36–4.30 (m, 2H), 3.57 (q, 2H), 3.20–3.40 (m, 2H), 2.75–2.67 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

5

d) *Tert*-butil éster del ácido (3-{2-[2*R*-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-bencil)-[2-(2-metoximetoxi-fenil)-etil]-carbámico

Una solución de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[2-(2-metoximetoxi-fenil)-etil]-carbámico (110mg) diclorometano anhidro (3mL) bajo
10 nitrógeno fue tratada con periodinano de Dess-Martin (135mg) y la mezcla agitada durante 60 minutos. Etil acetato (3mL) fue añadido seguido por tiosulfato de sodio acuoso saturado (3mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (3mL), la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante 10 minutos antes de ser extraída con etil acetato. La capa orgánica
15 fue separada, lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado, secada y el solvente eliminado bajo presión reducida. El residuo (100mg) fue disuelto en metanol (1mL) y añadido a una solución de 7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (70mg) en metanol (7mL), la mezcla de reacción fue tratada con ácido acético (10mg) seguido por cianoborohidruro de sodio (25mg) y la mezcla resultante fue agitada durante 4 horas. Al final de este tiempo el solvente fue eliminado bajo presión reducida y
20 el residuo particionado entre una mezcla de etil acetato (50mL), salmuera acuosa saturada (50mL) y amoníaco acuoso concentrado (1mL). La capa orgánica fue separada, secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado en sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso y 9% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del subtítulo (56mg).

25 m/z 622 (M-H)⁻ (APCI)

e) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloreto

El compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido (3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-bencil)-[2-(2-metoximetoxi-fenil)-etil]-carbámico (56mg) usando el método del Ejemplo 58 (paso d). Rendimiento (19mg).

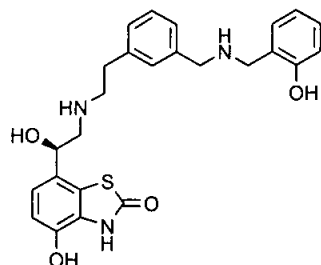
m/z 480 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

112

^1H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.48 (s, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.78–6.71 (m, 2H), 5.00 (t, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.12–2.95 (m, 8H). 8H intercambiables no observados a elevada temperatura.

5 Ejemplo 59

Sal de 4-hidroxi-7-[1-hidroxi-2-(2-{3-[(2-hidroxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) Metil éster del ácido {3-[(2-hidroxi-bencilamino)-metil]-fenil}-acético

- 10 Una mezcla de 2-hidroxibencilamina (407mg) y metil éster del ácido (3-formilfenil)acético (594mg) en diclorometano (10mL) y 1-metil-2-pirrolidona (10mL) fue tratada con ácido acético (333mg) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (1.41g) y la totalidad agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre etil acetato y bicarbonato de sodio acuoso saturado, la capa orgánica fue
- 15 lavada dos veces con salmuera acuosa saturada antes de ser separada, secada y evaporada bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo (0.81g).
- m/z 286 ($M+H$)⁺ (APCI)

b) 2-[[3-(2-Hidroxi-etil)-bencilamino]-metil]-fenol

- 20 Una solución de metil éster del ácido {3-[(2-hidroxi-bencilamino)-metil]-fenil}-acético (0.81g) en tetrahidrofurano anhidro (20mL) fue tratada con borohidruro de litio (186mg) y la totalidad fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue luego calentada a 60°C durante 2 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente la mezcla fue particionada entre dietil éter y diluida con ácido
- 25 clorhídrico acuoso, la capa acuosa fue separada y tratada con exceso de bicarbonato de sodio sólido. La capa acuosa fue extraída tres veces con diclorometano y los productos de los lavados orgánicos combinados fueron secados, filtrados y evaporados bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo (400mg).
- m/z 258 ($M+H$)⁺ (APCI)

c) *Tert*-butil éster del ácido (2-hidroxi-bencil)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico

Una solución de 2-{[3-(2-hidroxi-etil)-bencilamino]-metil}-fenol (400mg) en
5 diclorometano (15mL) fue tratada con di-*tert*-butil-dicarbonato (370mg) y la solución fue
agitada a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente fue evaporado bajo presión
reducida y el residuo fue purificado en sílice eluyendo con 40% de etil acetato en
isohexano para producir el compuesto del subtítulo (500mg).
m/z 356 (M-H)- (APCI)

10

d) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-metoximetoxi-bencil)-carbámico

Una solución de *tert*-butil éster del ácido (2-hidroxi-bencil)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-
carbámico (250mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2mL) fue tratada con hidruro de
15 sodio (29mg de 60% grado reactivo) y la mezcla agitada bajo nitrógeno durante 10
minutos. Una solución de clorometil metil éter (62mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra
(0.5mL) fue añadida en forma de gotas seguida por agitación a temperatura ambiente
durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue particionada entre etil acetato y salmuera
acuosa saturada, la capa orgánica fue lavada dos veces con salmuera acuosa, separada,
20 secada y el solvente evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado en sílice
eluyendo con 30% etil acetato en isohexano para producir el compuesto del subtítulo
(145mg).

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.26–7.20 (m, 2H), 7.15–6.96 (m, 6H), 5.19 (s, 2H), 4.62 (t,
1H), 4.37–4.32 (m, 4H), 3.57 (q, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.39 (s, 9H).

25

e) *Tert*-butil éster del ácido (2-metoximetoxi-bencil)-[3-(2-oxo-etil)-bencil]-carbámico

El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-
hidroxi-etil)-bencil]-(2-metoximetoxi-bencil)-carbámico (145mg) de acuerdo con el
30 método del Ejemplo 3 (paso b).

Rendimiento (116mg).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 7.34–7.20 (m, 4H), 7.12–6.97 (m, 4H), 5.14 (s,
2H), 4.55–4.35 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

f) Sal de 4-hidroxi-7-[1-hidroxi-2-(2-{3-[(3-hidroxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

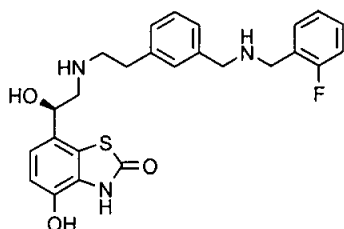
Una solución de *tert*-butil éster del ácido (2-metoximetoxi-bencil)-[3-(2-oxo-etil)-bencil]-carbámico (116mg) en metanol (1mL) fue añadido a una solución de 7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (76mg) en metanol (5mL), la mezcla de reacción fue tratada con ácido acético (20mg) seguido por cianoborohidruro de sodio (27mg) y la mezcla resultante fue agitada durante 5 horas. Al final de este tiempo amoníaco acuoso concentrado (0.5mL) fue añadido, los solventes fueron luego eliminados bajo presión reducida y el residuo particionado entre etil acetato y salmuera acuosa saturada. La capa acuosa fue extraída nuevamente con etil acetato y las capas orgánicas combinadas fueron secadas, filtradas y el solvente eliminado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en ácido trifluoroacético (5mL) y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos, el solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo azeotropizado tres veces con acetonitrilo. La purificación fue realizada por HPLC en una columna Hicrom ACE (50x21.2mm) eluyendo con 5-50% de acetonitrilo en 0.2% de ácido trifluoroacético acuoso. El producto fue disuelto en acetonitrilo (10mL) y tratado con un solución de cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (2mL). Los solventes fueron evaporados bajo presión reducida y el residuo fue triturado con dietil éter para producir el compuesto del título (50mg).

m/z 466 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (d, 2H), 9.33 (s, 3H), 8.92 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.94 (t, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 4H).

Ejemplo 60

Sal de 7-[2-(2-{3-[(2-fluoro-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) *Tert*-butil éster del ácido (2-fluoro-bencil)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico

Una mezcla de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (400mg), (2-fluorobencil)amina (410mg) y ácido acético (130mg) en metanol (5mL) fue agitada a temperatura ambiente. Después de 1h, triacetoxiborohidruro de sodio (700mg) fue añadido. Después de 5 horas, la mezcla de reacción fue neutralizada con amoníaco acuoso (0.880) y la solución evaporada hasta secarse. El residuo fue diluido con tolueno y la mezcla evaporada. La goma resultante fue disuelta en metanol y aplicada a un cartucho SCX (70g, varian). El cartucho fue eluido con metanol (250mL) y luego 20% de amoníaco en metanol para recoger el producto de aminación reductiva. La solución fue evaporada y la goma disuelta en etanol. Cloruro de calcio anhidro (730mg) fue añadido seguido por la adición cuidadosa en forma de porciones de borohidruro de sodio (500mg). Después de 16 horas, la mezcla de reacción fue apagada con carbonato de potasio acuoso 2M (20mL). El sólido fue eliminado por filtración, el filtrado evaporado y el residuo particionado entre etil acetato y salmuera. La solución orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada. La purificación fue realizada por cromatografía en gel de sílice eluyendo con etil acetato:diclorometano 1:3, luego etil acetato:diclorometano 1:3 que contiene 5% de trietilamina, para dar 2-{3-[(2-fluoro-bencilamino)-metil]-fenil}-etanol (320mg). Sin purificación adicional el 2-{3-[(2-fluoro-bencilamino)-metil]-fenil}-etanol fue disuelto en diclorometano (5mL) y di-*tert*-butil dicarbonato (300mg) fue añadido. Después de 3 horas, la solución fue aplicada a una columna de gel de sílice eluyendo con etil acetato:diclorometano 1:9 para dar el compuesto del subtítulo (300mg).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30–6.95 (m, 8H), 4.50–4.30 (m, 4H), 3.81 (q, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.46 (9H, s).

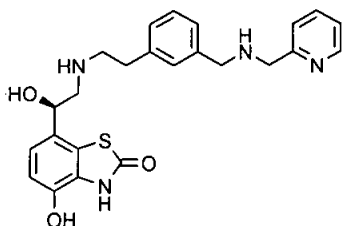
b) Sal de 7-[2-(2-{3-[(2-fluoro-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona di-hidrocloruro

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido (2-fluoro-bencil)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (100mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. La sal de trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). HCl 2M en dietil éter (1mL) fue añadido y el compuesto del título, como la sal de dihidrocloruro, precipitada (30mg).
m/z 468 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.6–7.2 (m, 8H), 6.93 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.91 (dd, 1H), 4.20–4.03 (m, 4H), 3.40–2.90 (m, 6H). 7 protones intercambiables no observados a elevada temperatura.

5 Ejemplo 61

Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[(piridin-2-ilmetil)-amino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-piridin-2-ilmetil-carbámico

- 10 Preparado a partir de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (2.0g) y (2-aminometil)piridina (1.8g) usando el método del Ejemplo 60 (paso a) para dar el compuesto del subtítulo (500mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43–8.40 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.30–6.95 (m, 6H), 4.55–4.45 (m, 2H), 4.45–4.35 (m, 2H), 3.80–3.70 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 1.50–1.30 (m 9H)

15

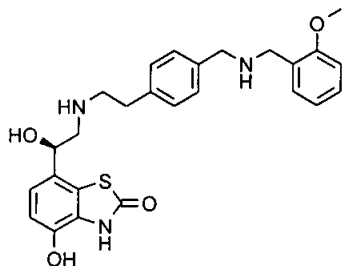
b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[(piridin-2-ilmetil)-amino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

- Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-piridin-2-ilmetil-carbámico (100mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (60mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. La sal de trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). HCl 2M en dietil éter (1mL) fue añadido y el compuesto del título precipitado como la sal de dihidrocloruro (25mg).
- m/z 451 (M+H)⁺

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.37 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.45–7.35 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.30–3.20 (m, 2H), 3.15–3.00 (m, 4H). 4 protones intercambiables no observados a elevada temperatura.

Ejemplo 62

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



- 5 a) ***Tert*-butil éster del ácido [4-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-metoxi-bencil)-carbámico**
Preparado a partir de metil éster del ácido (4-formil-fenil)-acético (530mg) y (2-metoxibencil)amina (610mg) usando el método del Ejemplo 60 (paso a) para dar el compuesto del subtítulo (550mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.10 (m, 6H), 6.93 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.50–4.30 (m, 4H), 3.90–3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.90–2.80 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

- 10 b) **Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [4-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-metoxi-bencil)-carbámico (320g) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (150mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. La sal de trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). HCl 2M en dietil éter (1mL) fue añadido y el compuesto del título precipitado como la sal de dihidrocloruro (110mg).

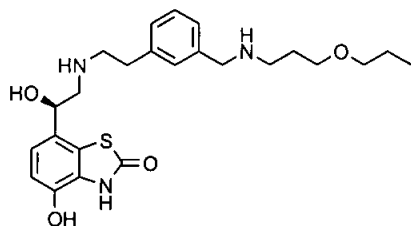
20 m/z 480 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 9.36 (br s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05–4.95 (m, 1H), 4.20–4.10 (m, 2H), 4.10–4.0 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.25–2.90 (m, 6H). 3 protones intercambiables no observados.

25

Ejemplo 63

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-propoxi-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(3-propoxi-propil)-carbámico

- Una mezcla de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (530mg), (3-propoxipropil)amina (1.5g) y ácido acético (0.17mL) en metanol (15mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (950mg) fue añadido. Después de 5 horas, la mezcla de reacción fue neutralizada con amoníaco acuoso (0.880) y la solución evaporada hasta secarse. El residuo fue diluido con tolueno y la mezcla evaporada. La goma resultante fue disuelta en metanol y aplicada a un cartucho SCX (70g, varian). El cartucho fue eluido con metanol (250mL) y luego 20% de amoníaco en metanol para recoger el producto de aminación reductiva. Tolueno fue añadido y la solución fue evaporada. El producto crudo fue disuelto en diclorometano (20mL) y di-*tert*-butil dicarbonato (1.8g) fue añadido. Después de 16 horas, la solución fue evaporada, el residuo disuelto en etanol (30mL), cloruro de calcio anhidro (1.0g) añadido, seguido por la adición en forma de porciones de borohidruro de sodio (700mg). Después de 16 horas, la mezcla de reacción fue apagada con carbonato de potasio 2M acuoso (20mL), filtrada y evaporada. El residuo fue particionado entre etil acetato y salmuera. La solución orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada. La purificación fue realizada por cromatografía en gel de sílice eluyendo con etil acetato:diclorometano 1:4 para dar el compuesto del subtítulo (300mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.30 (m, 1H), 7.20–7.04 (m, 3H), 4.50–4.40 (m, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.45–3.35 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.30–3.20 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.90–1.70 (m, 2H), 1.65–1.50 (m, 2H), 1.50–1.40 (br s, 9H), 0.90 (t, 3H).

b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-propoxi-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

- Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(3-propoxi-propil)-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (150mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. La sal de

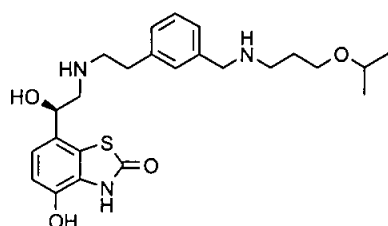
trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). HCl 2M en dietil éter (1mL) fue añadido y el compuesto del título precipitado como la sal de dihidrocloruro (110mg).

m/z 460 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H) 10.22 (br s, 1H), 9.40–9.20 (m, 2H), 9.0–8.9 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45–7.35 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05–4.95 (m, 1H), 4.20–4.10 (m, 2H), 4.05–3.60 (m, 4H), 3.20–3.10 (m, 2H), 3.10–2.98 (m, 4H), 3.0–2.95 (m, 2H), 2.0–1.90 (m, 2H), 1.50–1.40 (m, 2H), 0.84 (t, 3H). 2 protones intercambiables no observados.

10 Ejemplo 64

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-isopropoxi-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



15 a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[3-isopropoxi-propil]-carbámico

Preparado a partir de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (530mg) y (3-isopropoxipropil)amina (1.5g) usando el método del Ejemplo 63 (paso a) para dar el compuesto del subtítulo (300mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.22 (m, 2), 7.15–7.05 (m, 2H), 4.50–4.40 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.51 (hepteto, 1H), 3.42–3.35 (m, 2H), 3.40–3.18 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.55–1.36 (m, 9H), 1.12 (d, 6H).

25 b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-isopropoxi-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-[3-isopropoxi-propil]-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (150mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. La sal de trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). Cloruro de hidrógeno en dietil éter

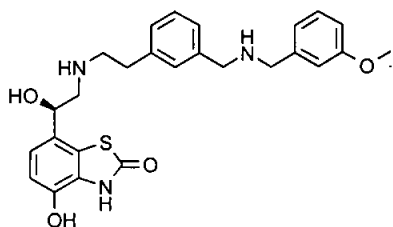
(1mL, 2M) fue añadido y el compuesto del título precipitado como la sal de bis-hidrocloruro (110mg).

m/z 460 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (br s, 1H), 9.30–9.00 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.50–7.30 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.02 (dd, 1H), 4.1 (br s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.30–3.20 (m, 2H), 3.15–3.05 (m, 4H), 3.0–2.90 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.05 (d, 6H). 3 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 65

10 **Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**



a) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(3-metoxi-bencil)-carbámico

Preparado a partir de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (530mg) y (3-metoxibencil)amina (610mg) usando el método del Ejemplo 60 (paso a) para dar el compuesto del subtítulo (500mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.00 (m, 5H), 6.90–6.70 (m, 3H), 4.50–4.30 (m, 4H), 3.84 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 1.49 (s, 9H).

20 **b) Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**

Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(3-metoxi-bencil)-carbámico (320mg) y 7-(2-amino-1-*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (150mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. La sal de trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). HCl 2M en dietil éter (1mL) fue añadido y el compuesto del título precipitado como la sal de dihidrocloruro (55mg).

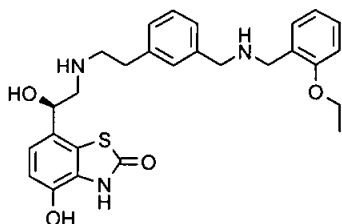
m/z 480 (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.69 (br s, 2H), 9.28 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 7.50–7.30 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.0–6.90 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (br s, 1H), 5.05–4.95 (m, 1H), 4.15–4.07 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.22–3.15 (m, 2H), 3.15–2.95 (m, 4H).

5

Ejemplo 66

Sal de 7-[2-(2-{3-[(2-etoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



10 a) ***Tert*-butil éster del ácido (2-etoxi-bencil)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico**

Preparado a partir de etil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (530mg) y (2-etoxibencil)amina (610mg) usando el método del Ejemplo 60 (paso a) para dar el compuesto del subtítulo (500mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30–7.00 (m, 6H), 6.92 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.60–4.30 (m, 4H), 3.99 (q, 2H), 3.90–3.80 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (t, 3H).

15

b) **Sal de 7-[2-(2-{3-[(2-etoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1-*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**

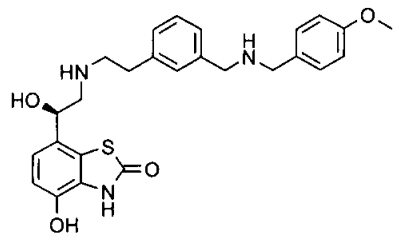
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido (2-etoxi-bencil)-[3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (150mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. La sal de trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). HCl 2M en dietil éter (1mL) fue añadido y el compuesto del título precipitado como la sal de dihidrocloruro (130mg).

25 m/z 494 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 9.40–9.20 (br s, 2H), 9.0–8.95 (br s, 1H), 7.50–7.30 (m, 6H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.05–4.95 (m, 1H), 4.30–3.90 (m, 6H), 3.22–3.12 (m, 2H), 3.10–2.95 (m, 4H), 1.29 (t, 3H).

Ejemplo 67

Sal de 4-hidroxi-7-[1-*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



- 5 a) ***Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(4-metoxi-bencil)-carbámico**
Una mezcla de 3-[2-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)etil]benzaldehído (Ejemplo 50, paso a, 400mg), (4-metoxibencil)amina (350mg), ácido acético (100mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (600mg) en metanol (7mL) fue agitada a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción fue aplicada directamente a un cartucho SCX (70g, varian)
- 10 eluyendo con metanol (250mL), luego amoníaco 2M en metanol para recoger el 2-(3-[[4-(4-metoxibencil)amino]metil]fenil)etanol (530mg). La solución fue evaporada y la goma resultante disuelta en diclorometano seco (10mL) y di-*tert*-butil dicarbonato (450mg) fue añadido. Después de 1 hora, la mezcla de reacción fue aplicada a una columna de gel de sílice eluyendo con etil acetato:diclorometano 1:6 para dar el producto del
- 15 subtítulo (350mg).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.25 (m, 2H), 7.22–7.00 (m, 4H), 6.84 (d, 2H), 4.50–4.30 (m, 4H), 3.85 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (t, 2H), 1.49 (s, 9H).

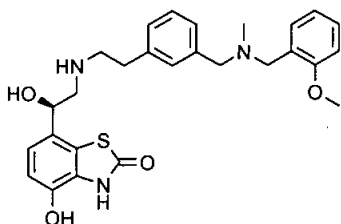
- 20 b) **Sal de 4-hidroxi-7-[1-*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(4-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**
Preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(4-metoxi-bencil)-carbámico (200mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (150mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como la sal de trifluoroacetato. La sal de
- 25 trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). 2M HCl en dietil éter (1mL) fue añadido y el compuesto del título precipitado como la sal de dihidrocloruro (55mg).
m/z 480 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 9.60 (br s, 2H), 9.34 (br s, 1H), 8.9 (br s, 1H), 7.50–7.30 (m, 6H), 6.98 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.45 (br s,

1H), 5.05–4.95 (m, 1H), 4.05–4.00 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.20–3.12 (m, 2H), 3.05–2.95 (m, 4H).

Ejemplo 68

- 5 **Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[(2-metoxi-bencil)-metil-amino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**



a) 2-(3-{[(2-Metoxibencil)(metil)amino]metil}fenil)etanol

- Preparado a partir de 3-[2-(tetrahidro-2H-pirano-2-iloxi)etil]benzaldehído (Ejemplo 50,
10 paso a, 530mg) (2-metoxibencil)metilamina (610mg) usando el método del Ejemplo 67
(paso a) para dar el compuesto del subtítulo (500mg) y fue usado directamente en el
próximo paso sin purificación adicional.
m/z 286 (M+H)⁺

15 **b) *N*-Boranil-2-(3-{[(2-metoxibencil)(metil)amonio]metil}fenil)etanol**

- 2-(3-{[(2-Metoxibencil)(metil)amino]metil}fenil)etanol (500mg) fue disuelto en
tetrahidrofurano seco (20mL) y enfriado en un baño de hielo. El complejo de borano-
dimetilsulfuro (2.5mL de solución 2M en tetrahidrofurano) fue añadido en forma de gotas.
Después de 10 minutos, la reacción fue apagada cuidadosamente con metanol, luego la
20 solución fue evaporada hasta secarse. La purificación fue realizada por cromatografía en
gel de sílice eluyendo con etil acetato:*iso*-hexanos 1:2 para dar el compuesto del subtítulo
(300mg) y fue usado directamente en el próximo paso sin purificación adicional.
m/z 286 (M-BH₃+H)⁺

25 **c) Sal de 4-hidroxi-7-{1-hidroxi-2-[2-(3-{[(2-metoxi-bencil)-metil-amino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**

- Preparado a partir de *N*-boranil-2-(3-{[(2-metoxibencil)(metil)amonio]metil}fenil)-
etanol (300mg) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona
hidrocloruro (150mg) usando el método del Ejemplo 3 (paso b). Cuando la reacción fue
30 completada la solución fue evaporada hasta secarse, disuelta en tetrahidrofurano (5mL) y

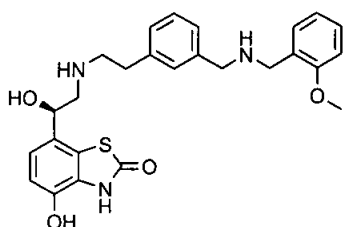
etileno diamina (0.4mL). La mezcla fue calentada hasta 70°C durante 1 minuto, enfriada y evaporada. La goma fue disuelta en *iso*-propanol y aplicada a un cartucho SCX (70g, varian) eluyendo primero con *iso*-propanol (250mL), luego *iso*-propanol : 20% amoníaco 0.880 para recoger el producto. La purificación por HPLC preparativa produjo el producto como la sal de trifluoroacetato. La sal de trifluoroacetato fue disuelta en acetonitrilo (0.5mL). HCl 2M en dietil éter (1mL) fue añadido y el compuesto del título precipitado como la sal de dihidrocloruro (25mg).

m/z 494 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.55–7.40 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (br s, 1H), 5.05–4.95 (m, 1H), 4.38–4.25 (m, 3H), 4.18–4.08 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22–3.18 (m, 2H), 3.15–3.0 (m, 4H), 2.57 (d, 3H).

Ejemplo 69

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



Una solución de 4-hidroxi-7-[1-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona (Ejemplo 50, paso e)bis-trifluoroacetato (40mg) en acetonitrilo anhidro (2mL) fue tratada con una solución de cloruro de hidrógeno 4 molar en dietil éter (2mL). El sólido quebrado y la solución del sobrenadante fueron eliminados con una pipeta de Pasteur, el sólido fue lavado con acetonitrilo seguido por dietil éter y secado bajo alto vacío para producir un sólido blanco (40mg).

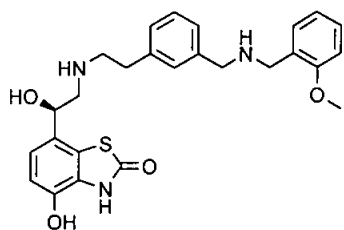
m/z 480 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.48 (s, 3H), 8.97 (s, 1H), 7.46–7.38 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.04–5.02 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.21–3.17 (m, 2H), 3.06–3.02 (m, 4H).

Ejemplo 70

160

Sal de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona l-tartrato



A una solución de 4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona (Ejemplo 50, paso e, 50mg) en agua (0.25mL) y etanol (2mL) a 100°C fue añadida en forma de gotas una solución de ácido l-tartárico (16mg) en agua (0.25mL) y la mezcla resultante se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente bajo nitrógeno con agitación lenta. El sólido fue recogido y lavado con etanol, luego éter dos veces. El sólido fue secado a 40°C bajo alto vacío durante la noche para dar el compuesto del título (47mg).

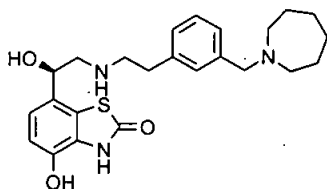
m/z 480 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 7.00 – 6.87 (m, 3H), 6.74 (d, 1H), 4.79 (t, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H). 9

intercambiables no observado.

Ejemplo 71

Sal de 7-{2-[2-(3-azepan-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) (2-{3-[2-(azepan-1-il- κ Metil]fenil}etanol)(trihidrido)boro

Metil éster del ácido (3-Formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso 1, 0.54g), ácido acético (0.18mL) y azepano (1mL) fueron combinados en metanol (10mL), triacetoxiborohidruro de sodio (950mg) fue luego añadido. Después de 24 horas, el solvente fue evaporado. El residuo resultante fue cargado en un cartucho SCX acondicionado (50g, Varian) y lavado con metanol (250mL), luego eluido con solución de amoníaco metanólica (2M, 150mL).

116/1

La fracción de la elución fue evaporada y el residuo fue disuelto en etanol (10mL). Cloruro de calcio anhidro (1.0g) fue añadido seguido por borohidruro de sodio (680mg) y la mezcla resultante agitada durante la noche. Una solución de carbonato de potasio acuosa (2M, 50mL) fue añadida y la mezcla filtrada. El filtrado fue extraído con etil acetato (3x50mL) y los productos orgánicos combinados lavados con agua (50mL), salmuera (50mL), secados (sulfato de sodio) y evaporados. El residuo fue redissuelto en tetrahidrofurano (10mL) y enfriado hasta 0°C, bajo nitrógeno. El complejo de borano-metil sulfuro (solución 2M en tetrahidrofurano, 4.5mL) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante 5min. El tetrahidrofurano fue evaporado y el residuo purificado en sílice, eluyendo con dietil éter : *iso*-hexano [0:1 a 1:1] para dar el producto del subtítulo, como un aceite 550mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.07 (dd, 2H), 2.96 (dd, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.63 – 1.42 (m, 6H). + 1 portón intercambiable no observado.

b) Sal de 7-{2-[2-(3-azepan-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloreto

Periodinano de Dess-Martin (194mg) fue añadido a una solución de (2-{3-[2-(azepan-1-il-κ*N*)etil]fenil}etanol)(trihidrido)boro (140mg) en diclorometano (15mL). Después de 60 minutos, la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de: tiosulfato de sodio (15g); agua (15mL); bicarbonato de sodio acuoso saturado (15mL) y etil acetato (15mL). Agitada vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla fue separada y la fase acuosa extraída con etil acetato (2x15mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (20mL), salmuera (20mL), secados (sulfato de sodio) y evaporados. El residuo fue disuelto en metanol (5mL), luego 7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreto (100mg) y ácido acético (20μL) fueron añadidos. Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (36mg) fue añadido. Después de 18 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue cargado en resina Tosic-65A acondicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo / propan-2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo : propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol : solución de amoníaco 0.880 [4:1] (100mL). La fracción de la elución fue evaporada, y el residuo redissuelto en tetrahidrofurano (10mL), etilenodiamina (0.23mL) fue añadida y la mezcla fue refluida durante 5min luego concentrada. El residuo fue azeotropizado con tolueno dos veces, tratado con ácido trifluoroacético y evaporado. La purificación fue realizada por HPLC, Método B. El material purificado fue disuelto en acetonitrilo (2mL), tratado con un exceso

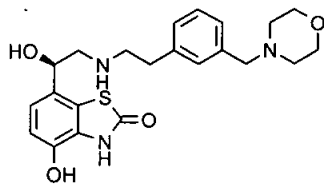
de solución cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado y la trituración con dietil éter dio el producto del título, como un sólido blanco (51mg)

m/z 442 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.36 – 2.99 (m, 10H), 1.84 (s, 4H), 1.63 (s, 4H). 5 protones intercambiables no observados a elevada temperatura.

Ejemplo 72

10 Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



a) Trihidrido(2-{3-[2-(morfolin-4-il- κ /N)etil]fenil}etanol)boro

Metil éster del ácido (3-Formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso a, 540mg), ácido acético
 15 (0.18mL) y morfolina (0.29mL) fueron combinados en metanol (10mL), triacetoxiborohidruro de sodio (950mg) fue luego añadido. Después de 24 horas, el solvente fue evaporado. El residuo resultante fue cargado en un cartucho SCX acondicionado (50g, Varian) y lavado con metanol (250mL), luego eluido con solución de amoníaco metanólica (2M, 150mL). La fracción de la elución fue evaporada y el residuo
 20 fue disuelto en etanol (10mL). Cloruro de calcio anhidro (1.0g) fue añadido seguido por borohidruro de sodio (680mg) y la mezcla resultante agitada durante la noche. Una solución de carbonato de potasio acuosa (2M, 50mL) fue añadida y la mezcla filtrada. El filtrado fue extraído con etil acetato (3x50mL) y los productos orgánicos combinados lavados con agua (50mL), salmuera (50mL), secados (sulfato de sodio) y evaporados. El
 25 residuo fue redissuelto en tetrahidrofurano (10mL) y enfriado hasta 0°C, bajo nitrógeno. El complejo de borano-metil sulfuro (solución 2M en tetrahidrofurano, 2.25mL) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante 5 minutos. El tetrahidrofurano fue evaporado y el residuo purificado en sílice, eluyendo con etil acetato : *iso*-hexano [0:1 hasta 1:1] para dar el producto del subtítulo, como un aceite 350mg.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.10 (m, 4H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 4.10 – 4.01 (m, 2H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 2H), 2.94 – 2.68 (m, 4H), 2.50 – 2.38 (m, 2H). + 4 protones intercambiables no observados.

5 **b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro**

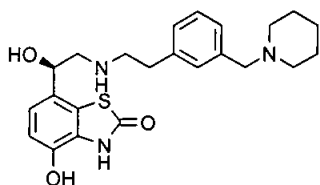
Periodinano de Dess-Martin (168mg) fue añadido a una solución de trihidrido(2-{3-[2-(morfolin-4-il-κ*N*)etil]fenil}etanol)boro (90mg) en diclorometano (10mL). Después de 60 minutos, la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de: tiosulfato de sodio (10g);
10 agua (10mL); bicarbonato de sodio acuoso saturado (10mL) y etil acetato (20mL). Agitada vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla fue separada y la fase acuosa extraída con etil acetato (20mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (20mL) y salmuera (20mL), secados (sulfato de magnesio) y evaporados. El residuo fue disuelto en metanol (5mL), luego 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona
15 hidrocloruro (110mg) y ácido acético (20μL) fueron añadidos. Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (31mg) fue añadido. Después de 18 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue cargado en resina Tosic-65A acondicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo : propan-2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo : propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol : solución de amoníaco 0.880 [4:1]
20 (100mL). La fracción de la elución fue evaporada, y el residuo redisoluto en tetrahidrofurano (10mL), etilenodiamina (0.23mL) fue añadida y la mezcla fue refluida durante 5 minutos, luego concentrada. El residuo fue azeotropizado con tolueno dos veces, tratada con ácido trifluoroacético y evaporado. La purificación fue realizada por HPLC, Método B. El material purificado fue disuelto en acetonitrilo (2mL), tratado con un exceso
25 de solución de cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado y la tritución con dietil éter dio el producto del título, como un sólido blanco (51mg).

m/z 430 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (300 MHz, DMSO, 90°C) δ 7.57 (s, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 11.33 (s, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 4H), 3.32
30 – 2.98 (m, 10H). + 5 protones intercambiables no observados.

Ejemplo 73

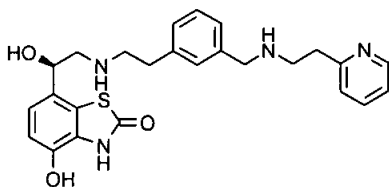
4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro



- A una solución de boro, trihidro[3-[(1-piperidinil- κ N)metil]bencenoetanol]- (Ejemplo 32,
- 5 paso a, 0.21 g) en diclorometano seco (15mL) fue añadido periodinano de Dess-Martin (0.45 g) y la mezcla resultante fue agitada durante 1 hora bajo nitrógeno. Solución de tiosulfato de sodio saturada (15mL), bicarbonato de sodio saturado (15mL) y etil acetato (15ml) fueron añadidos y la mezcla resultante agitada durante 10 minutos. La capa orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con etil acetato (2x15mL). Las fases
- 10 orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20mL) y salmuera (20mL), luego secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y evaporadas. El aldehído crudo fue redissuelto en metanol (20 ml) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (0.20 g) fue añadido seguido por ácido acético (0.045ml). La mezcla resultante fue agitada durante 5 minutos luego cianoborohidruro de sodio (0.072 g) fue añadido y la mezcla
- 15 resultante agitada durante la noche. La reacción fue apagada con amoníaco 0.880 (unas cuantas gotas) y evaporada hasta secarse. El residuo fue redissuelto en *iso*-propil alcohol y añadido a la resina Tosic-65A (prehumedecida con *iso*-propil alcohol), la resina fue lavada con *iso*-propil alcohol (100mL), eluida con 4:1 *iso*-propil alcohol : solución de amoníaco 0.880 y el eluyente fue evaporado. El residuo fue suspendido en THF (10mL) y
- 20 etilenodiamina (0.51 ml) fue añadida. La mezcla fue refluida durante 5min y evaporada hasta secarse. El residuo fue azeotropizado con tolueno (x2) y tratado con ácido trifluoroacético (5mL). La mezcla fue evaporada hasta secarse y luego purificada por HPLC, método B. Las fracciones fueron evaporadas y redissueltas en MeCN (10mL), 2M HCl en solución de éter (2mL) fue añadido y el solvente eliminado. El residuo fue triturado
- 25 con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco (123mg).

$[M+H]^+ 428$

- H NMR (300 MHz, DMSO,) δ 11.70 (s, 1H), 10.63 – 10.48 (m, 1H), 10.31 – 10.16 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.05 – 4.93 (m, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 4H), 3.10 – 2.98 (m,
- 30 4H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 4H), 1.37 – 1.27 (m, 2H)

Ejemplo 74**4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona tris-hidrocloruro****5 a) (2-Piridin-2-il-etil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-amina**

A una solución de 3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-benzaldehído (Ejemplo 50, paso A, 6.1g) y 2-(2-aminoetil)piridina (3.18g, 3.1ml) en tolueno (150mL) fue añadido ácido p-tolueno sulfónico (100mg). La reacción fue calentada al reflujo en un aparato de Dean-Stark durante un par de horas. Alrededor de 2 mL de agua fueron desplazados. La mezcla fue enfriada y lavada con bicarbonato acuoso y concentrada al vacío. El residuo fue tomado en etanol (100ml) y enfriado. Borohidruro de sodio (1.0g) fue añadido lentamente y la reacción se dejó calentar 1 hora hasta la temperatura ambiente. Agua fue añadida (100mL) y el etanol eliminado por destilación. La reacción fue particionada entre bicarbonato acuoso y etil acetato. Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas al vacío para dar un aceite amarillo (6.5g). El material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 – 8.43 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.27 – 7.11 (m, 6H), 4.58 – 4.53 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 3.42 – 3.29 (m, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 6H), 1.73 – 1.50 (m, 2H), 1.48 – 1.31 (m, 4H). NH no observado.

b) *Tert*-butil éster del ácido (2-piridin-2-il-etil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-carbámico

A una solución de (2-piridin-2-il-etil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-amina (6.5g) en diclorometano (200mL) a 0°C fue añadida *N,N*-diisopropiletilamina (3.7mL) y di-*tert*-butil dicarbonato (4.2g). La reacción fue agitada durante 4 horas, dejándola calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción fue particionada entre diclorometano y bicarbonato acuoso. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio, luego concentrada al vacío para dar un aceite amarillo (7 g). El material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.47 (d, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.30 – 7.00 (m, 6H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.64 – 3.28 (m, 3H), 2.95 – 2.76 (m, 4H), 1.71 – 1.48 (m, 2H), 1.50 – 1.23 (m, 15H).

5 **c) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-piridin-2-il-etil)-carbámico**

Tert-butil éster del ácido (2-Piridin-2-il-etil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-carbámico (8g) en tetrahidrofurano (100mL) fue tratado con ácido acético (10mL) y agua (10 mL). La reacción fue refluida durante 8 horas. Otros 10 mL de ácido acético y 10 mL de agua fueron añadidos y la reacción calentada al reflujo durante unas 2 horas adicionales. La reacción fue enfriada y los volátiles eliminados al vacío. La mezcla de reacción fue particionada entre bicarbonato de sodio acuoso y etil acetato. Las capas orgánicas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas al vacío. El residuo amarillo fue pasado a través de un tapón de sílice, eluyendo con éter, luego etil acetato para 15 eluir el producto deseado (4.1 g).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.57 (td, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.01 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.64 – 3.42 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 4H), 1.45 (d, 9H). OH no observado.

20 **d) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona tris-hidrocloreuro**

A una solución de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(2-piridin-2-il-etil)-carbámico (0.244 g) en diclorometano seco (10 ml) fue añadido periodinano de Dess-Martin (0.363 g) y la mezcla resultante durante 1 hora. Solución de tiosulfato de sodio saturada (10mL), solución de bicarbonato de sodio saturada (10mL) y etil acetato (20mL) fueron añadidos y la mezcla resultante agitada durante 10 minutos. La fase acuosa fue separada y extraída con etil acetato (20mL), los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (20mL), secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados. El residuo fue redissuelto en metanol (10 ml) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.150g) fue añadido seguido por ácido acético (0.034 g, 0.034ml) y la 25 mezcla resultante agitada durante 10 minutos. La fase acuosa fue separada y extraída con etil acetato (20mL), los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (20mL), secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados. El residuo fue redissuelto en metanol (10 ml) y 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloreuro (0.150g) fue añadido seguido por ácido acético (0.034 g, 0.034ml) y la 30 mezcla resultante agitada durante 30 minutos. Cianoborohidruro de sodio (0.054 g) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante la noche. Amoníaco 0.880 (unas cuantas gotas) fue luego añadido y el solvente evaporado. El residuo fue particionado entre agua (20mL) y etil acetato (20mL). Las fases fueron separadas y la fase acuosa extraída con etil

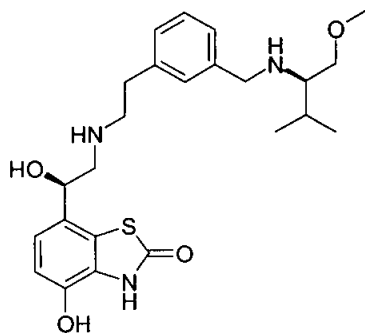
acetato (2x20mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (20mL), secados sobre sulfato de sodio, filtrados y el solvente evaporado. El residuo fue purificado por cromatografía de columna eluyendo con amoníaco 7M en solución de metanol:DCM. Gradiente 2:98 a 5:95. El residuo fue redissuelto en ácido trifluoroacético y agitado durante 5 minutos. El ácido trifluoroacético fue evaporado y el residuo purificado por HPLC, Método B. Las fracciones fueron combinadas y evaporadas y el residuo fue redissuelto en MeCN (10mL). Solución de HCl 2M en éter (0.5ml) fue añadida, el solvente evaporado y el residuo fue triturado con éter para dar 54mg de un sólido blanco.

M/z 465 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400 MHz, DMSO, 90°C) δ 11.37 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.79 (td, , 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 5H), 6.95 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 4H), 3.14 – 3.00 (m, 4H). 7 intercambiables no observados a elevada temperatura.

15 Ejemplo 75

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-2-metil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona dihidrocloruro



a) (R)-1-Metoximetil-2-metil-propilamina hidrocloreuro

Una solución de (D)-valinol (1.0 g) en tetrahydrofurano anhidro (15 mL) fue añadido en forma de gotas durante 15 minutos a una mezcla agitada de hidruro de sodio (280 mg) en tetrahydrofurano anhidro (8 mL). La mezcla de reacción fue agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución de metil yoduro (1.38 g) en tetrahydrofurano anhidro (4 mL) fue añadida en forma de gotas durante 10 minutos y la mezcla resultante agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante unas 2 horas adicionales. Di-*tert*-butil dicarbonato (2.33 g) fue luego añadido en una porción y la agitación continuó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla fue particionada entre etil acetato y salmuera acuosa, la capa orgánica fue secada y el solvente

evaporado bajo presión reducida. El producto intermediario 'BOC-protegido' fue purificado en sílice eluyendo con 12% de etil acetato en isohexano. El material resultante fue disuelto en metanol (20 mL) y tratado con una solución de cloruro de hidrógeno 4 molar en dioxano (8 mL). Esta solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas, los solventes fueron luego eliminados bajo presión reducida y el residuo triturado con dietil éter para producir el compuesto del subtítulo (0.4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.99 (s, 3H), 3.55–3.42 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.03–3.00 (m, 1H), 1.94–1.87 (m, 1H), 0.97–0.91 (m, 6H).

10 **b) (1R-Metoximetil-2-metil-propil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-amina**

Una solución de 3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-benzaldehído (Ejemplo 50, paso a, 0.5 g) en una mezcla de diclorometano (10 mL) y 1-metil-2-pirrolidona (2 mL) fue tratada con 1-metoximetil-2-metil-propilamina hidrocloreto (396 mg) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (906 mg) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre etil acetato y bicarbonato de sodio acuoso, la capa orgánica fue secada y el solvente evaporado bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo (0.6 g).

m/z 336 (M+H) $^+$ (APCI)

20

c) Tert-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(1R-metoximetil-2-metil-propil)-carbámico

(1R-Metoximetil-2-metil-propil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-amina (0.6 g) fue disuelto en diclorometano (20 mL) y tratado con di-tert-butil dicarbonato (0.6 g), la solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo purificado en sílice, eluyendo con 15% de etil acetato en iso-hexano para producir 0.38 g del producto intermedio. Este material fue disuelto en una mezcla de tetrahidrofurano (50 mL), agua (12.5 mL) y ácido acético (12.5 mL) y la solución resultante refluida durante 4.5 horas. Los solventes fueron eliminados bajo presión reducida y el residuo particionado entre etil acetato y bicarbonato de sodio acuoso, la capa orgánica fue secada y el solvente eliminado bajo presión reducida. El residuo fue purificado en sílice eluyendo con 33% etil acetato en isohexano para producir el compuesto del subtítulo (0.27 g).

¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 7.18–7.03 (m, 4H), 4.36–4.21 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.48–3.41 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.92–1.86 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.88 (d, 3H), 0.76 (d, 3H).

5 **d) *Tert*-butil éster del ácido (1*R*-metoximetil-2-metil-propil)-[3-(2-oxo-etil)-bencil]-carbámico**

Periodinano de Dess–Martin (450mg) fue añadido a una solución de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(1*R*-metoximetil-2-metil-propil)-carbámico (0.27 g) en diclorometano (20ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1h, etil acetato (10ml), tiosulfato de sodio acuoso saturado (10ml) y bicarbonato de sodio saturado (10ml). Después de 10 minutos la fase acuosa fue extraída con etil acetato. Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio, filtradas y evaporadas. Rendimiento 239 mg.

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 9.67 (s, 1H), 7.28–7.08 (m, 4H), 4.35 (q, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.45–3.39 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.89 (d, 3H), 0.76 (d, 3H).

20 **e) *Tert*-butil éster del ácido (3-{2*R*-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-bencil)-(1*R*-metoximetil-2-metil-propil)-carbámico**

Una solución de sal del ácido 7-(2-amino-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona acético (267 mg) en metanol (20 mL) fue tratada con ácido acético (41 mg) y luego enfriada usando un baño de agua con hielo. A la mezcla de reacción fue luego añadida en forma de gotas una solución de cloruro de hidrógeno 1 molar en dietil éter (0.69 mL) seguido por cianoborohidruro de sodio en una porción (65 mg). Esta mezcla fue luego tratada con un solución de *tert*-butil éster del ácido (1*R*-metoximetil-2-metil-propil)-[3-(2-oxo-etil)-bencil]-carbámico (239 mg) en metanol (2 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Al final de este tiempo la mayor parte del metanol fue eliminada bajo presión reducida y el residuo luego añadido a una solución agitada vigorosamente de etil acetato (50 mL) y buffer de fosfato acuoso (pH = 7.2, 20 mL). La capa orgánica fue secada y evaporada bajo presión reducida. La purificación fue realizada en sílice eluyendo con 1% de amoníaco acuoso y 9% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del subtítulo (170 mg).

30 m/z 560.3 (M+H)⁺ (APCI)

f) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-2-metil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona dihidrocloruro

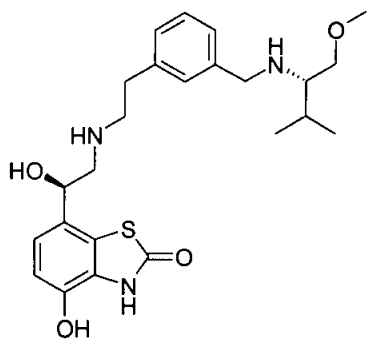
Una solución de *tert*-butil éster del ácido 3-{2-[2*R*-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-bencil-(1*R*-metoximetil-2-metil-propil)-carbámico (170 mg) en una mezcla de diclorometano anhidro (4 mL) y ácido trifluoroacético (4 mL) se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue luego diluida con tolueno (50 mL) y los solventes fueron eliminados bajo presión reducida, el residuo fue azeotropizado con acetonitrilo seguido por etanol anhidro seguido por acetonitrilo. La purificación fue realizada por HPLC en una columna Sunfire eluyendo con 5-50% de acetonitrilo en 0.2% de ácido trifluoroacético acuoso. El producto fue disuelto en acetonitrilo (5 mL) y tratado con una solución de cloruro de hidrógeno 1 molar en dietil éter (2 mL). La mezcla fue agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego diluida con dietil éter (10 mL), la agitación continuó durante 15 minutos. Al final de este tiempo el sólido resultante fue filtrado y lavado con dietil éter. Rendimiento 90 mg.

m/z 460 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 6H).

Ejemplo 76

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-2-metil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona dihidrocloruro



a) *Tert*-butil éster del ácido (1-metoximetil-2-metil-propil)-[3-(2-oxo-etil)-bencil]-carbámico

El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de (L)-valinol (1g) por el método del Ejemplo 75, pasos a, b, c y d. Rendimiento 0.28g.

- 5 ¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 9.67 (s, 1H), 7.28–7.08 (m, 4H), 4.35 (q, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.45–3.39 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.89 (d, 3H), 0.76 (d, 3H).

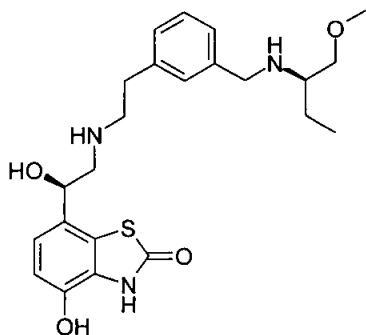
b) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-2-metil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona dihidrocloruro

El compuesto del título fue preparado por el método del Ejemplo 75, pasos e y f, usando el producto del paso a (0.28g). Rendimiento 0.11g

- 15 ¹H NMR (400MHz, DMSO) 11.70 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.50–9.40 (br m, 1H), 9.32–9.20 (br m, 1H), 9.04–8.88 (br m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.46 (br s, 1H), 5.06–5.00 (m, 1H), 4.30–4.20 (m, 1H), 4.20–4.10 (m, 1H), 3.70–3.63 (dd, 1H), 3.62–3.58 (dd, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20–3.12 (m, 1H), 3.12–3.00 (m, 4H), 2.20–2.10 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.91 (d, 3H).

Ejemplo 77

20 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona dihidrocloruro



a) (R) 1-Metoximetil-propilamina hidrocloreuro

- 25 El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de (R)-(-)-2-amino-1-butanol (1.0 g) usando el método del Ejemplo 75, paso a. Rendimiento 0.65 g.

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 3H), 3.53–3.43 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15–3.10 (m, 1H), 1.63–1.52 (m, 2H), 0.93–0.89 (m, 3H).

b) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(1-metoximetil-propil)-carbámico

El compuesto del subtítulo fue preparado a partir del producto del paso a (0.36g) por el método del Ejemplo 75, pasos b y c. Rendimiento 0.18g.

¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 7.19–7.04 (m, 4H), 4.29 (q, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.30–3.23 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.51–1.43 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.78–0.74 (m, 3H).

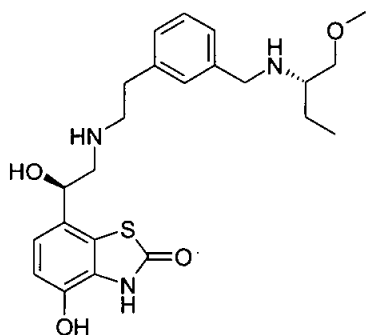
c) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona dihidrocloruro

El compuesto del título fue preparado por el método del Ejemplo 75, pasos d, e y f, usando el producto del paso b (0.18g). Rendimiento 0.025g

¹H NMR (400MHz, DMSO) 11.69 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.35–9.25 (br s, 1H), 9.15–9.05 (br s, 2H), 8.95–8.85 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.02–4.97 (m, 1H), 4.18–4.10 (m, 2H), 3.63 (dd, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.22–2.97 (m, 7H), 1.83–1.70 (m, 1H), 1.70–1.60 (m, 1H), 0.90 (t, 3H).

Ejemplo 78

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona dihidrocloruro



a) (S)-1-Metoximetil-propilamina hidrocloreuro

El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de (S)-(+)-2-amino-1-butanol (1.0 g) usando el método del Ejemplo 75, paso a. Rendimiento 0.65 g.

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 3H), 3.52–3.40 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15–3.13 (m, 1H), 1.62–1.53 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

b) (1-Metoximetil-propil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-amina

El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de (S)-1-metoximetil-propilamina hidrocloreto (0.36 g) y 3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-benzaldehído (Ejemplo 50,

5 paso a, 0.5 g) usando el método del Ejemplo 75, paso b. Rendimiento 0.6 g.

m/z 322 (M+H)⁺ (APCI)

c) *Tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-(1*S*-metoximetil-propil)-carbámico

10 El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de (1-metoximetil-propil)-{3-[2-(tetrahidro-pirano-2-iloxi)-etil]-bencil}-amina (0.6 g) usando el método del Ejemplo 75, paso c. Rendimiento (0.22 g).

¹H NMR (400MHz, DMSO 90°C) δ 7.19–7.04 (m, 4H), 4.29 (q, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.30–3.23 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 1.51–1.43 (m, 2H),

15 1.36 (s, 9H), 0.78–0.74 (m, 3H).

d) *Tert*-butil éster del ácido (1*S*-metoximetil-propil)-[3-(2-oxo-etil)-bencil]-carbámico

El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido [3-(2-

20 hidroxi-etil)-bencil]-(1-metoximetil-propil)-carbámico (0.22 g) usando el método del Ejemplo 75, paso d. Rendimiento 0.17 g

¹H NMR (400MHz) δ 9.65 (s, 1H), 7.31–7.09 (m, 4H), 4.40–4.19 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.36–3.24 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.50–1.40 (m, 2H), 1.33 (d, 9H), 0.80–0.72 (m, 3H).

25

e) *Tert*-butil éster del ácido (3-{2-[2*R*-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-bencil)-(1*S*-metoximetil-propil)-carbámico

El compuesto del subtítulo fue preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido (1-

metoximetil-propil)-[3-(2-oxo-etil)-bencil]-carbámico (0.17 g) y sal del ácido 7-(2-

30 amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona acético (225 mg) usando el método del Ejemplo 75, paso e. Rendimiento 0.13 g.

m/z 546.3 (M+H)⁺ (APCI)

f) 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona dihidrocloruro

El compuesto del título fue preparado a partir de *tert*-butil éster del ácido (3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-bencil)-(1-metoximetil-propil)-carbámico (0.13 g) usando el método del Ejemplo 75, paso f.

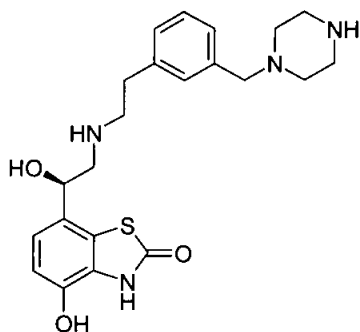
Rendimiento 70 mg.

m/z 446 ($M+H$)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.02–4.98 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.63–3.59 (m, 2H), 3.19–3.16 (m, 2H), 3.07–3.01 (m, 4H), 1.80–1.75 (m, 1H), 1.65–1.60 (m, 1H), 0.90 (t, 3H).

Ejemplo 79

4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3*H*-benzotiazol-2-ona



a) Trihidrido (4- κ N-*tert*-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-piperazina-1-carboxílico) boro

Metil éster del ácido (3-formil-fenil)-acético (Ejemplo 1, paso 1, 0.54g), ácido acético (0.18mL) y Boc-piperazina (0.62g) fueron combinados en metanol (10mL), triacetoxiborohidruro de sodio (950mg) fue luego añadido. Después de 24 horas, el solvente fue evaporado. El residuo resultante fue cargado en un cartucho SCX acondicionado (50g, Varian) y lavado con metanol (250mL), luego eluido con solución de amoníaco metanólica (2M, 150mL). La fracción de la elución fue evaporada y el residuo fue disuelto en etanol (10mL). Cloruro de calcio anhidro (1.0g) fue añadido seguido por borohidruro de sodio (680mg) y la mezcla resultante agitada durante la noche. Una solución de carbonato de potasio acuosa (2M, 50mL) fue añadida y la mezcla fue filtrada. El filtrado fue extraído con etil acetato (3x50mL) y los productos orgánicos combinados

128

lavados con agua (50mL), salmuera (50mL), secados (sulfato de sodio) y evaporados. El residuo fue redissuelto en tetrahidrofurano (10mL) y enfriado hasta 0°C, bajo nitrógeno. El complejo de borano-metil sulfuro (solución 2M en tetrahidrofurano, 4.5mL) fue añadido y la mezcla resultante agitada durante 5min. El tetrahidrofurano fue evaporado y el residuo
5 purificado en sílice, eluyendo con dietil éter : *iso*-hexano [0:1 a 1:1] para dar el producto del subtítulo, como un aceite 550mg.

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.16 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.93 – 3.66 (m, 6H), 2.94 – 2.78 (m, 4H), 2.75 – 2.59 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). +1 protón intercambiable no observado.

10

b) Sal de 4-hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona bis-hidrocloruro

Periodinano de Dess-Martin (194mg) fue añadido a una solución de trihidrido (4-κ*N*-tert-butil éster del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-bencil]-piperazina-1-carboxílico) boro
15 (191mg) en diclorometano (15mL). Después de 60 minutos, la mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de: tiosulfato de sodio (15g); agua (15mL); bicarbonato de sodio acuoso saturado (15mL) y etil acetato (15mL). Agitada vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla fue separada y la fase acuosa extraída con etil acetato (2x15mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua (20mL), salmuera (20mL), secados (sulfato
20 de sodio) y evaporados. El residuo fue disuelto en metanol (5mL), luego 7-(2-amino-1-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrocloruro (100mg) y ácido acético (20μL) fueron añadidos. Después de 1 hora, cianoborohidruro de sodio (36mg) fue añadido. Después de 18 horas, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue cargado en resina Tosic-65A acondicionada (3.3g, Argonaut) en acetonitrilo / propan-
25 2-ol [1:1]. La resina fue lavada con acetonitrilo : propan-2-ol [1:1] (50mL) y eluida con propan-2-ol:880 solución de amoníaco [4:1] (100mL). La fracción de la elución fue evaporada, y el residuo redissuelto en tetrahidrofurano (10mL), etilenodiamina (0.23mL) fue añadida y la mezcla fue refluida durante 5min, luego concentrada. El residuo fue azeotropizado con tolueno dos veces, tratada con ácido trifluoroacético y evaporado. La
30 purificación fue realizada por HPLC, Método B. El material purificado fue disuelto en acetonitrilo (2mL), tratado con un exceso de solución de cloruro de hidrógeno 2M etéreo y evaporado y la trituración con dietil éter dio el producto del título, como un sólido blanco (80mg)

m/z 429 (M+H)⁺ (Agilent multimodo)

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 7.51 – 7.22 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.46 – 2.98 (m, 14H). 6 intercambiables no observados a elevada temperatura.

5

Ensayos Biológicos– Procedimientos experimentales

Producción de cAMP mediada por el adrenérgico β2

10

Preparación de la célula

Células H292 fueron cultivadas en medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) conteniendo, 10% (v/v) FBS (suero fetal de bovino) y 2 mM de L–glutamina. Las células fueron cultivadas en frascos de 225cm² conteniendo 25 mL del medio en una incubadora humidificada a 37°C, 5% CO₂. Las células fueron cosechadas del frasco y pasadas a una dilución 1 en 10 una vez por semana.

15

Método Experimental

El medio de los frascos que contiene las células H292 fue eliminado, enjuagado con 10 mL de PBS (buffer de fosfato salino) y remplazado con 10 mL de solución de separación celular AccutaseTM. Los frascos fueron incubados durante 15 minutos en una incubadora humidificada a 37°C, 5% CO₂. La suspensión de células fue contada y las células resuspendidas en medio RPMI (conteniendo 10% (v/v) de FBS y 2 mM de L–glutamina) a 0.05 x 10⁶ células por mL. 5000 células en 100 μL fueron añadidas a cada pocillo de una placa de 96–pocillos tratada con cultivo de tejidos y las células incubadas durante la noche en una incubadora humidificada a 37°C, 5% CO₂. El medio de cultivo fue eliminado, lavado dos veces con 100 μL de buffer de ensayo y remplazado con 50 μL de buffer de ensayo. Las células fueron mantenidas a temperatura ambiente durante 20 minutos después de ese tiempo 25 μL de rolipram (1.2 mM constituido en buffer de ensayo conteniendo 2.4% (v/v) de dimetilsulfóxido) fue añadido. Las células fueron incubadas con rolipram durante 10 minutos después de ese tiempo los compuestos de prueba (constituidos como soluciones concentradas x4 en buffer de ensayo conteniendo 4% (v/v) de dimetilsulfóxido) fueron añadidos y las células fueron incubadas durante 10 minutos a

20

25

30

temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo fue 300 μM y la concentración final del vehículo fue 1.6% (v/v) de dimetilsulfóxido. La reacción fue detenida eliminando los sobrenadantes, lavando una vez con 100 μL de buffer de ensayo y reemplazando con 50 μL de buffer de lisis. La monocapa de células fue congelada a -80°C durante 30 minutos (o toda la noche).

Detección de cAMP mediante AlphaScreen™

La concentración de cAMP (monofosfato cíclico de adenosina) en el lisado de células fue determinada usando la metodología AlphaScreen™. La placa de células congelada fue derretida durante 20 minutos en un agitador de placas y luego 10 μL del lisado de células fue transferido a una placa blanca de 96 pocillos. 40 μL de perlas de detección AlphaScreen™ mezcladas (que contiene volúmenes iguales de perlas donantes (preincubadas con cAMP biotinilado en la oscuridad durante 30 minutos) y perlas aceptoras), fue añadido a cada pocillo y la placa incubada a temperatura ambiente durante 10 horas en la oscuridad. La señal AlphaScreen™ fue medida usando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con las condiciones recomendadas por el fabricante. Las concentraciones de cAMP fueron determinadas con referencia a una curva de calibración determinada en el mismo experimento usando concentraciones de cAMP estándares (constituidas en buffer de lisis en una placa tratada con cultivo de tejidos de 96 pocillos y congelada/derretida a lo largo de las muestras de prueba) y detectadas usando el mismo protocolo. Curvas respuesta de concentración para los agonistas fueron construidas para determinar tanto EC_{50} y la Actividad Intrínseca. La Actividad Intrínseca fue expresada como una fracción relativa de la máxima actividad determinada para el formoterol en cada experimento. Los resultados obtenidos para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos son mostrados en la Tabla 1 a continuación.

Ensayos de Selectividad

$\alpha_1\text{D}$ adrenérgico

30

Preparación de la Membrana

Las membranas fueron preparadas a partir de células 293 de riñón embrionario humano (HEK293) que expresan el receptor $\alpha_1\text{D}$ humano recombinante. Estas fueron diluidas en

Buffer de Ensayo (50mM HEPES, 1mM EDTA, 0.1% gelatina, pH 7.4) para proporcionar una concentración final de membranas que dio una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

5 Método Experimental

- Los ensayos fueron realizados en placas de polipropileno de 96 pocillos con fondo en U. 10 μL de [^3H]-prazosin (0.3 nM concentración final) y 10 μL del compuesto de prueba (10x concentración final) fueron añadidos a cada pocillo de prueba. Para cada placa de ensayo 8 repeticiones fueron obtenidas para la unión de [^3H]-prazosin en presencia de 10 μL de vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de Ensayo; definiendo la unión máxima) o 10 μL de BMY7378 (10 μM concentración final; definiendo la unión no específica (NSB)). Las membranas fueron luego añadidas para lograr un volumen final de 100 μL . Las placas fueron incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas sobre placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1 hora en Buffer de
- 15 Ensayo, usando un cosechador de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μL de buffer de lavado (50mM HEPES, 1mM EDTA, pH 7.4) fueron realizados a 4°C para eliminar la radioactividad no unida. Las placas fueron secadas y luego selladas desde abajo usando selladores de placa Packard y MicroScint-O (50 μL) fue añadido a cada pocillo. Las placas fueron selladas (TopSeal A) y la radioactividad unida al filtro fue
- 20 medida con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

- La unión específica total (B_0) fue determinada restando el NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de NSB fueron también restados de los valores de todos
- 25 los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como porcentaje de B_0 . Las curvas de concentración-efecto del compuesto (inhibición de la unión de [^3H]-prazosin) fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM hasta 10 μM . El dato fue ajustado para una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC50 (concentración molar log
- 30 negativa induciendo 50% de inhibición de la unión de [^3H]-prazosin).

β_1 Adrenérgico

Preparación de la Membrana

- Las membranas que contienen receptores beta 1 adrenérgicos humanos recombinantes fueron obtenidos de Euroscreen. Estas fueron diluidas en Buffer de Ensayo (50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, 0.1% gelatina, pH 7.4) para proporcionar una
- 5 concentración final de membranas que dio una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

- Los ensayos fueron realizados en placas de polipropileno de 96 pocillos con fondo en U.
- 10 10 μL de [^{125}I]-Yodocianopindolol (0.036 nM concentración final) y 10 μL del compuesto de prueba (10x concentración final) fueron añadidos a cada pocillo de prueba. Para cada placa de ensayo 8 repeticiones fueron obtenidas para la unión de [^{125}I]-Yodocianopindolol en presencia de 10 μL de vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de Ensayo; definiendo la unión máxima) o 10 μL de Propranolol (10 μM concentración final; definiendo la unión no
- 15 específica (NSB)). Las membranas fueron luego añadidas para alcanzar un volumen final de 100 μL . Las placas fueron incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas sobre placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1 hora en Buffer de Ensayo, usando un cosechador de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μL de buffer de lavado (50mM HEPES, 1mM EDTA,
- 20 120mM NaCl, pH 7.4) fueron realizados a 4°C para eliminar la radioactividad no unida. Las placas fueron secadas y luego selladas desde abajo usando selladores de placa Packard y MicroScint-O (50 μL) fue añadido a cada pocillo. Las placas fueron selladas (TopSeal A) y la radioactividad unida al filtro fue medida con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.
- 25
- La unión específica total (B_0) fue determinada restando el NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de NSB fueron también restados de los valores de todos los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como porcentaje de B_0 . Las curvas de concentración-efecto del compuesto (inhibición de la unión de [^{125}I]-Yodocianopindolol)
- 30 fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM hasta 10 μM . El dato fue ajustado para una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC50 (concentración

molar log negativa induciendo 50% de inhibición de la unión de [125 I]-Yodocianopindolol).

Dopamina D2

5

Preparación de la Membrana

Membranas que contienen receptores de la Dopamina humana recombinante Subtipo D2 fueron obtenidas de Perkin Elmer. Estas fueron diluidas en Buffer de Ensayo (50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, 0.1% gelatina, pH 7.4) para proporcionar una

10 concentración final de membranas que dio una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos fueron realizados en placas de polipropileno de 96 pocillos con fondo en U.

15 30 μ L de [3 H]-espiperona (0.16 nM concentración final) y 30 μ L del compuesto de prueba (10x concentración final) fueron añadidos a cada pocillo de prueba. Para cada placa de ensayo 8 repeticiones fueron obtenidas para la unión de [3 H]-espiperona en presencia de 30 μ L de vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de ensayo; definiendo la unión máxima) o 30 μ L de Haloperidol (10 μ M concentración final; definiendo la unión no específica

20 (NSB)). Las membranas fueron luego añadidas para alcanzar un volumen final de 300 μ L. Las placas fueron incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas sobre placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1 hora en Buffer de Ensayo, usando un cosechador de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μ L de buffer de lavado (50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM

25 NaCl, pH 7.4) fueron realizados a 4°C para eliminar la radioactividad no unida. Las placas fueron secadas y luego selladas desde abajo usando selladores de placa Packard y MicroScint-O (50 μ L) fue añadido a cada pocillo. Las placas fueron selladas (TopSeal A) y la radioactividad unida al filtro fue medida con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

30

La unión específica total (B_0) fue determinada restando el NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de NSB fueron también restados de los valores de todos los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como porcentaje de B_0 . Las curvas de

concentración–efecto del compuesto (inhibición de la unión de [^3H]-espiperona) fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM hasta 10 μM . El dato fue ajustado para una ecuación logística de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC50 (concentración molar log negativa induciendo 50% de inhibición de la unión de [^3H]-espiperona).

Ensayo de Inicio

Conejillos de indias Dunkin–Hartley (entre 200 g y 300 g a la entrega) fueron suministrados por un establecimiento de cría designado. Los conejillos de indias fueron muertos por dislocación cervical y la tráquea fue eliminada. El tejido conectivo adherente fue eliminado y cada tráquea cortada en cuatro anillos. Los anillos de tejido fueron luego unidos a un transductor isométrico. Los tejidos fueron lavados y una fuerza de 1 g fue aplicada a cada anillo. En todos los experimentos un diseño de curva pareada fue usado. Una dosis principal de 1 μM de metacolina fue aplicada a los tejidos. Los tejidos fueron luego lavados (tres veces, un minuto entre lavados), la tensión restante de 1g fue reaplicada y los tejidos fueron dejados reposar durante 1 hora para equilibrar. Los tejidos fueron luego contraídos con 1 μM de metacolina y una vez que una respuesta estable fue obtenida una curva respuesta de la concentración acumulativa para la soprenalina ($10^{-9}\text{ M} - 10^{-5}\text{ M}$) fue construida. Los tejidos fueron luego lavados (tres veces, un minuto entre lavados) y dejados reposar durante una hora. Al final del período de reposo los tejidos fueron contraídos con 1 μM de metacolina y una concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de prueba añadida. Una vez que el tejido hubo alcanzado la máxima relajación, una concentración $30 \times p[A]_{50}$ del compuesto de prueba fue añadida. Una vez que la respuesta del tejido hubo alcanzado una meseta, 10 μM de sotalol fue añadido al baño para confirmar que la relajación fue mediada por β_2 .

Los datos fueron recogidos usando el programa ADInstruments chart4forwindows, el cual midió la máxima tensión generada a cada concentración de agonista.

Para cada concentración de la curva de concentración acumulativa de isoprenalina, la respuesta fue calculada como % de relajación de la contracción inducida por metacolina. Una curva fue ploteada de $\log_{10}[\text{agonista}]$ (M) versus porcentaje de inhibición de la contracción inducida por metacolina. Estos datos fueron luego ajustados a un ajuste de

curva de regresión no lineal. Para cada experimento, los datos de la curva $E/[A]$ fueron ajustados usando una función logística de 4-parámetros de la forma:

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

5

E y $[A]$ son el efecto farmacológico (% relajación) y concentración del agonista respectivamente; α , β , $[A]_{50}$ y m son los parámetros asíntota, línea base, posición y pendiente, respectivamente. La $p[A]_{50}$ y IA de cada curva de isoprenalina fue determinada a partir de este ajuste, para determinar si el tejido era viable para generar un tiempo de inicio para los compuestos de prueba.

10

Para cada concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de prueba, la respuesta fue calculada como % de relajación de la contracción inducida por metacolina. Los resultados fueron ploteados % relajación contra tiempo y el tiempo tomado para alcanzar un valor de 90% de relajación fue calculado y registrado.

15

La adición de una concentración $30 \times p[A]_{50}$ permitió la determinación del máximo efecto del compuesto dentro del tejido individual. De ahí que, el % del máximo efecto del compuesto a la concentración $p[A]_{50}$ fue calculado y registrado.

20

Farmacocinética en la Rata

Una solución dosis del compuesto de prueba fue preparada usando un vehículo de dosis adecuado. La concentración del compuesto en la solución dosis fue ensayada diluyendo una alícuota a una concentración nominal de $50 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ y calibrando contra inyecciones duplicadas de una solución estándar y un QC estándar a esta concentración. Los compuestos fueron administrados intravenosamente como un bolo en una vena caudal a grupos de tres ratas de 250–350g (aproximadamente $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$). Para la dosis oral, un grupo separado de 2 ó 3 animales fueron dosificados mediante alimentación forzada oral ($3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$). Las dosis entregadas fueron estimadas por la pérdida de peso. La comida no fue usualmente retirada de los animales antes de la dosificación, aunque este efecto fue investigado si era necesario.

25

30

Muestras de sangre (0.25ml) fueron tomadas en jeringuillas de 1ml de la vena caudal, transferidas a tubos de EDTA y el plasma fue preparado por centrifugación (5 min a 13000rpm) rápidamente después de la recogida de la muestra, antes del almacenaje a
5 -20°C. Los tiempos típicos de muestreo fueron 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 (min) o hasta que el t1/2 terminal fue cuidadosamente descrito.

La concentración del (de los) analito(s) fueron determinadas en plasma mediante espectrometría de masa cuantitativa. Soluciones madre estándares y de control de la
10 calidad fueron preparadas a una concentración de 1mg/ml en metanol. Un rango de soluciones estándares y QC producidas por dilución seriada fueron añadidas al plasma de la rata control (50µl). El rango de concentraciones cubrió el rango de niveles de analito presente en las muestras de ratas. Estándares, QCs y muestras experimentaron extracción líquida usando 50µl de disolvente orgánico y 100µl de disolvente orgánico conteniendo un
15 estándar interno, seleccionado para parecerse mucho al analito. Las muestras fueron luego mezcladas por inversión repetida, almacenadas a -20°C durante al menos 1 h, y centrifugadas a 3500 rpm en una centrífuga durante 20 minutos. Alicuotas (120 µl) de cada muestra fueron transferidas para el análisis usando LC-MSMS. Muestras estándares y de control de la calidad que cubren el rango de concentraciones encontradas en las
20 muestras de prueba estaban dentro del 25 % de la concentración nominal.

El análisis de los datos farmacocinéticos fue alcanzado usando WinNonlin. Un análisis estándar no compartimental fue usado para estimar los parámetros tal como Tmax, Cmax, Lambda_z, t1/2_Lambda_z, AUCall, AUCINF(observado), Cl(observado), Vss(observado).
25

Tabla 1

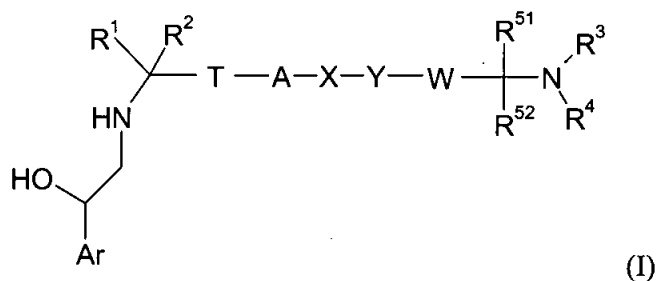
Compuesto del	β_2 pEC ₅₀	Actividad Intrínseca	β_1 pEC ₅₀	α_{1D} pEC ₅₀
Ejemplo 1	9.3	0.8	7.9	7.2
Ejemplo 3	9.5	0.9	8.0	6.8
Ejemplo 10	9.5	1.0	6.7	6.5
Ejemplo 13	8.7	1.0	6.8	6.3
Ejemplo 15	9.1	0.8	7.8	7.4

Ejemplo 22	9.7	1.0	6.1	7.6
Ejemplo 29	9.1	0.8	8.1	7.4
Ejemplo 36	9.2	0.8	7.3	6.7
Ejemplo 40	8.6	0.8	7.4	7.0
Ejemplo 45	9.4	1.0	7.2	7.6
Ejemplo 51	9.0	1.1	5.9	6.0
Ejemplo 53	9.2	0.9	6.6	6.4
Ejemplo 61	9.2	0.9	7.1	6.5
Ejemplo 64	9.1	0.8	6.3	6.4
Ejemplo 71	9.1	0.9	6.4	7.5
Ejemplo 72	9.0	0.9	7.0	6.4

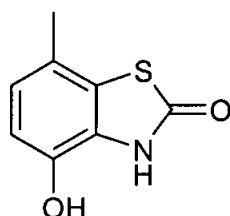
1B8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



- 5 donde: Ar es



- R^1 y R^2 son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;
 T es un enlace, $CR^{33}R^{34}$, $CR^{35}R^{36}CR^{37}R^{38}$ o $CR^{39}R^{40}CR^{41}R^{42}CR^{43}R^{44}$;
 W es un enlace, $CR^{45}R^{46}$ o $CR^{47}R^{48}CR^{49}R^{50}$;
 10 A es un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;
 X es un enlace;
 Y un enlace, aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido;
 pero A e Y no son ambos un enlace;
 R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido
 15 por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, $NR^{63}R^{64}$, aril opcionalmente sustituido, fenoxil
 opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido), heterociclil
 (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, $NR^{65}R^{66}$, aril
 opcionalmente sustituido, fenoxil opcionalmente sustituido o heteroaril
 opcionalmente sustituido) o C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxil,
 20 C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, $NR^{67}R^{68}$, aril opcionalmente sustituido, fenoxil opcionalmente
 sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido);
 o R^3 y R^4 se unen para formar un anillo bicíclico o monocíclico de 4 a 12 miembros
 opcionalmente sustituido por hidroxil, $NR^{69}R^{70}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido
 por $NR^{55}R^{56}$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por $NR^{57}R^{58}$), fenil
 25 opcionalmente sustituido o fenoxil opcionalmente sustituido; dicho anillo estando

- opcionalmente fusionado con un grupo aril opcionalmente sustituido o heteroaril
opcionalmente sustituido;
- todos los grupos fenil, aril y heteroaril antes mencionados son, independientemente,
opcionalmente sustituidos por halógeno, CF₃, OCF₃, ciano, CO₂H, OH, nitro, C₁₋₆
- 5 alquil (opcionalmente sustituido por NR⁵⁹R⁶⁰), C₃₋₆ cicloalquil (opcionalmente
sustituido por NR⁷¹R⁷²), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por NR⁶¹R⁶²),
C(O)(C₁₋₆ alquil), C(O)₂(C₁₋₆ alquil), S(O)_rR²⁵, NR²⁶S(O)₂R²⁷, S(O)₂NR²⁸R²⁹,
NHC(O)R³⁰, C(O)NR³¹R³² o NR⁵³R⁵⁴;
- r es 0, 1 ó 2;
- 10 R²⁶, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴,
R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶²,
R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷² son, independientemente, hidrógeno o
C₁₋₆ alquil;
- R²⁵ y R²⁷ son, independientemente C₁₋₆ alquil;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 donde R¹ y
R² son, independientemente, hidrógeno o metil.
- 20 3. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 ó 2 donde
T es CH₂ o CH₂CH₂.
4. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, 2 ó 3 donde A es fenil no
sustituido o fenil sustituido por uno o más del mismo o diferente: halógeno, CF₃,
- 25 OCF₃, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi o S(O)₂(C₁₋₄ alquil).
5. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las
reivindicaciones precedentes donde Y es un enlace, fenil no sustituido o fenil
sustituido por uno o más del mismo o diferente: halógeno, CF₃, OCF₃, C₁₋₆ alquil,
- 30 C₁₋₆ alcoxi o S(O)₂(C₁₋₄ alquil).
6. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las
reivindicaciones precedentes donde R⁵¹ y R⁵² son, independientemente, hidrógeno o
metil.

7. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde W es un enlace.
- 5 8. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R³ es hidrógeno.
9. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R⁴ es C₁₋₆ alquil sustituido por uno o más de: C₁₋₆ alcoxi, fenil opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido; o R⁴ es C₃₋₆ cicloalquil sustituido por fenil opcionalmente sustituido.
- 10 10. Un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde R³ y R⁴ se unen para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por NR⁵⁵R⁵⁶) o C₁₋₆ alcoxi, dicho anillo estando opcionalmente fusionado a un grupo aril opcionalmente sustituido o heteroaril opcionalmente sustituido; y R⁵⁵ y R⁵⁶ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil.
- 20 11. Un compuesto:
- 7-[2-[2-(3-{[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1R-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 25 7-[2-(2-{3-[(2,2-Difenil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1R-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-[2-(2-{3-[(2-Cloro-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1R-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 30 7-[2-[2-(3-{[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1R-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1R-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-1-metil-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1R-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

- 7-{2-[2-(3-{[2-(2-Cloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2-(2-Metoxifenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 5 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2*R*-fenilcicloprop-1*S*-ilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2*S*-(4-Fluoro-fenil)-cicloprop-1*R*-ilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 10 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-2-metil-propilamino)metil]-fenil}etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 15 7-{2-[3-(3-{[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-propilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-{[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-1-metil-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-(1*R*-hidroxi-2-{2-[4-(2-feniletil)aminometil]fenil}-etilamino)etil)-3H-benzotiazol-2-ona;
- 20 7-{2-[2-(4-{[2-(2,6-Dicloro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(4-{[2-(2-Fluorofenil)etilamino]metil}fenil)etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 25 7-{2-[2-(4-{[2,2-difeniletilamino]metil}fenil)etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{2-[2-(4-{[2-(2-metoxifenil)etilamino]metil}fenil)etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-{[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]metil}-fenil)etilamino]etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 30 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2-(2-piridil)etilamino)metil]fenil}-etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2*S*-(4-fluorofenil)-cicloprop-1*R*-ilamino)metil]fenil}etilamino)etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2*S*-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona;
7-{2-[2-(2-{[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona;
- 5 4-Hidroxi-7-[1-hidroxi-2-(2-{2'-[(3-isopropoxi-propilamino)-metil]-bifenil-4-il}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona;
4-hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-({2-[2'-({[1*R*-feniletil]amino}metil)bifenil-4-il]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona;
7-(2-{2-[3'-(1,3-Dihidro-*iso*-indol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-etilamino}-1*R*-
- 10 hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona;
7-(2-{2-[3'-(Bencilamino-metil)-bifenil-3-il]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona;
7-{2-[2-(3-{[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-metil}-4-metoksi-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona;
- 15 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-fenil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona;
4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3*H*-benzotiazol-2-ona;
4-Hidroxi-7-(1*R*-hidroxi-2-{2-[3-(4-fenil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-etilamino}-etil)-3*H*-benzotiazol-2-ona;
- 20 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(metil-fenetil-amino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona;
4-hidroxi-7-[(1*R*)-1-hidroxi-2-({2-[3-({[(1*S*)-2-metoksi-1-metiletil]amino}metil)fenil]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona;
- 25 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-({2-[3-({[2-metoksi]fenil-1-metiletil]amino}metil)fenil]etil}amino)etil]-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona;
4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-{2-[3-(isobutilaminometil)fenil]-etilamino}etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona;
4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-*iso*-
- 30 butoxipropilamino)metil]fenil}etilamino)etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona;
4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{2'-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-bifenil-4-il}-etilamino)-etil]-3*H*-benzotiazol-2-ona;
4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3*H*-benzotiazol-2-ona;

- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(2-metoksi-etilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 5 7-{2-[2-(3-{2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-(2-{2-[3-(2-Ciclohexilamino-etil)-fenil]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(2-metoksi-bencilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 10 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-[2-(2-metoksi-fenil)-etilamino]-etil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-(2-{2-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-fenil]-etilamino}-1*R*-hidroxi-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 15 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[2-(1*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-etil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-3-metil-butilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoksi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 20 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-(2-{4-piperidin-1-ilmetil}fenil)etilamino)-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 25 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-isopropilaminometil)fenil]etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-aminometil)fenil]etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(4-{2-metoksi}etilaminometil)fenil]-etilamino}-etil)-3H-benzotiazol-2-ona;
- 30 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{2-hidroxi-etilamino}metil)fenil]etilamino}etil)-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-piridin-2-il-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[2-(2-hidroxi-fenil)-etilamino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1-hidroxi-2-(2-{3-[(2-hidroxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 5 7-[2-(2-{3-[(2-Fluoro-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[(piridin-2-ilmetil)-amino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{4-[(2-metoksi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 10 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-propoxi-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-isopropoxi-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 15 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(3-metoksi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-[2-(2-{3-[(2-Etoxi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-1*R*-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1-*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(4-metoksi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 20 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-{[(2-metoksi-bencil)-metil-amino]-metil}-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoksi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 25 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-metoksi-bencilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;
- 7-{2-[2-(3-Azepan-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-1*R*-hidroxi-etil}-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 30 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;
- 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(2-piridin-2-il-etilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-2-metil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-2-metil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

5 4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*R*-metoximetil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona;

4-Hidroxi-7-[1*R*-hidroxi-2-(2-{3-[(1*S*-metoximetil-propilamino)-metil]-fenil}-etilamino)-etil]-3H-benzotiazol-2-ona; o,

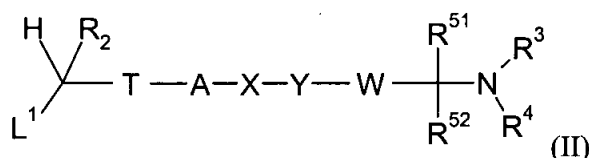
10 4-Hidroxi-7-{1*R*-hidroxi-2-[2-(3-piperazin-1-ilmetil-fenil)-etilamino]-etil}-3H-benzotiazol-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, el proceso comprendiendo:

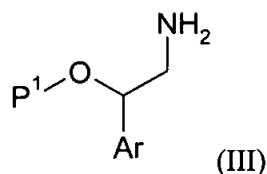
15

a) cuando R^1 es hidrógeno y R^3 y R^4 no son hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (II):



donde L^1 es un grupo saliente y R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo:

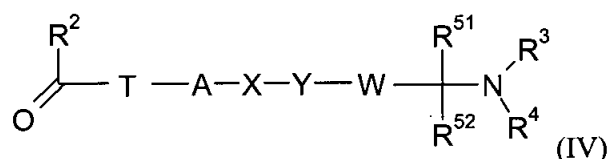
20



donde Ar es como el definido en la reivindicación 1 y P^1 es hidrógeno o un grupo de protección, en presencia de una base, seguido por la eliminación del grupo de protección;

25

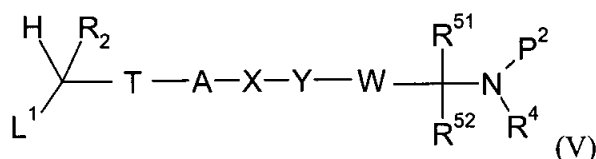
b) cuando R^1 es hidrógeno y R^3 o R^4 no son hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (IV), o una sal adecuada del mismo:



donde R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo, en presencia de un agente de reducción adecuado;

5

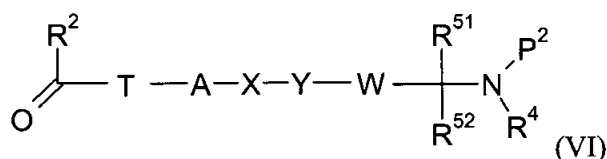
c) cuando R^1 y R^3 son ambos hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (V):



donde L¹ es un grupo saliente, P² es un grupo de protección y R², R⁴, T, A, X, Y, W, R⁵¹ y R⁵² son como los definidos en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo, en presencia de una base seguido por la eliminación del grupo de protección;

10

d) cuando R^1 y R^3 son ambos hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

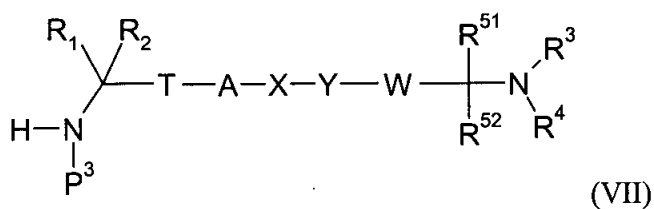


15

donde R^2 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la reivindicación 1, P^2 es un grupo de protección con un compuesto de fórmula (III), o una sal adecuada del mismo, en presencia de un agente de reducción adecuado, seguido por la eliminación del grupo de protección;

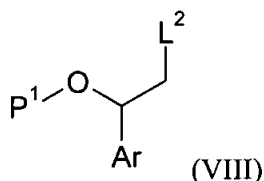
20

e) cuando R^3 y R^4 no son hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (VII), o una sal adecuada del mismo:



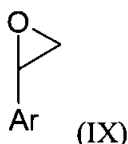
176

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la reivindicación 1, P^3 es hidrógeno o un grupo de activación con un compuesto de fórmula (VIII), o una sal adecuada del mismo:



5 donde Ar es como el definido en la reivindicación 1, L^2 es un grupo saliente y P^1 es como el definido anteriormente, en presencia de una base, seguido por la eliminación de los grupos de protección;

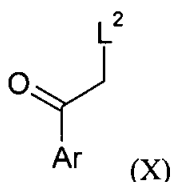
10 f) cuando R^3 y R^4 no son hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (VII), o una sal adecuada del mismo, con un compuesto de fórmula (IX), o una sal adecuada del mismo:



donde Ar es como el definido en la reivindicación 1, en presencia de una base, seguido por la eliminación de los grupos de protección;

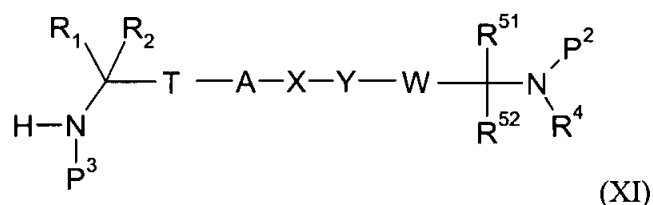
15

g) cuando R^3 y R^4 no son hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (VII), o una sal adecuada del mismo, con un compuesto de fórmula (X), o una sal adecuada del mismo:



20 donde Ar es como el definido en la reivindicación 1 y L^2 es un grupo saliente, en presencia de una base, seguido por reducción de la cetona, seguido por la eliminación de los grupos de protección;

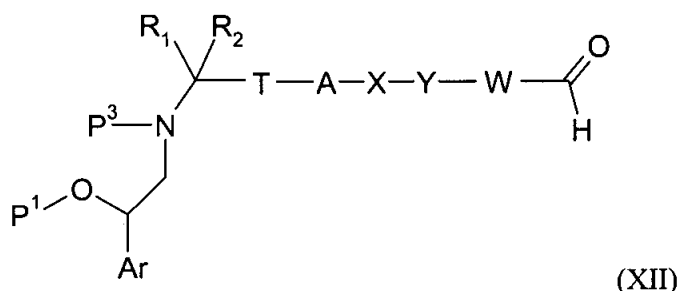
h) cuando R^3 es hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



donde R^1 , R^2 , R^4 , T, A, X, Y, W, R^{51} y R^{52} son como los definidos en la reivindicación 1 y P^2 es un grupo de protección, con un compuesto de fórmula (VIII), (IX) o (X), o una sal adecuada del mismo, en presencia de una base, seguido por la eliminación de los grupos de protección;

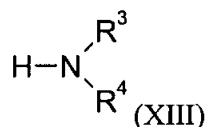
5

i) cuando R^{51} y R^{52} son ambos hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



donde Ar, R^1 , R^2 , T, A, X, Y, y W son como los definidos en la reivindicación 1, P^1 es como el definido anteriormente, y P^3 es un grupo de protección, con un compuesto de fórmula (XIII), o una sal adecuada del mismo:

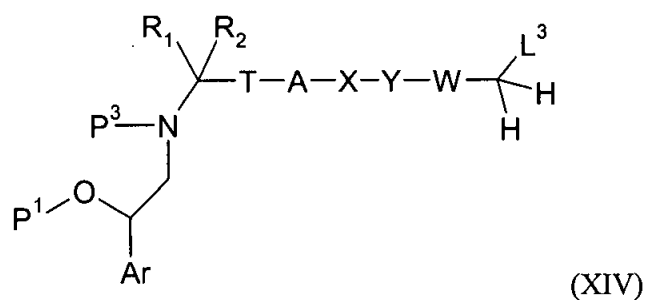
10



donde R^3 y R^4 son como los definidos en la reivindicación 1, en presencia de un agente de reducción adecuado, seguido por la eliminación de los grupos de protección;

15

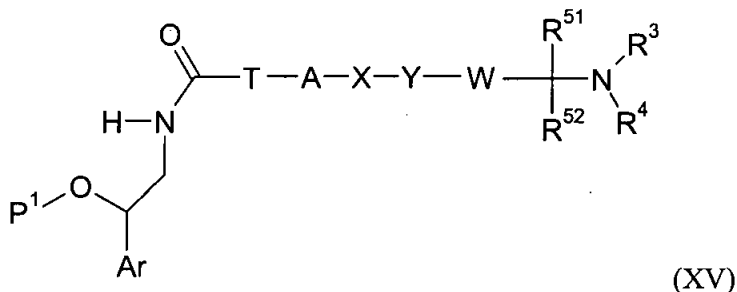
j) cuando R^{51} y R^{52} son ambos hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XIV):



donde Ar, R¹, R², T, A, X y W son como los definidos en la reivindicación 1, P¹ es como el definido anteriormente, P³ es un grupo de protección y L³ es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (XIII) o una sal adecuada del mismo, en presencia de una base, seguido por la eliminación de los grupos de protección;

5

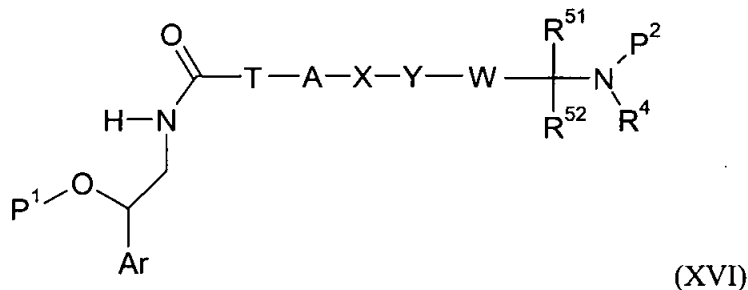
- k) cuando R¹ y R² son ambos hidrógeno, y R³ o R⁴ no son hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XV), o una sal adecuada del mismo:



10

donde R³, R⁴, T, A, X, Y, W, R⁵¹ y R⁵² son como los definidos en la reivindicación 1 y P¹ es como el definido anteriormente, con un agente de reducción adecuado, seguido por la eliminación del grupo de protección;

- l) cuando R¹ y R² son ambos hidrógeno y R³ es hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (XVI):



15

donde R⁴, T, A, X, Y, W, R⁵¹ y R⁵² son como los definidos en la reivindicación 1 y P² es como el definido anteriormente, con un agente de reducción adecuado, seguido por la eliminación del grupo de protección;

20

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) o (l) llevar a cabo uno o más de los siguientes:

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención;
- y, o
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en la reivindicación 1 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en la reivindicación 1 para su uso en terapia.
15. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en el cual la modulación de la actividad del adrenoreceptor $\beta 2$ es beneficiosa.
16. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma o rinitis.
17. Un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición en la cual la modulación de la actividad del adrenoreceptor $\beta 2$ es beneficiosa que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en la reivindicación 1.
18. Un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o condición inflamatoria que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el reivindicado en la reivindicación 1.
19. Un método de acuerdo a la reivindicación 17 o reivindicación 18, donde la enfermedad o condición es síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS),

enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma o rinitis.

20. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes activos seleccionados de la lista que comprende:
- un inhibidor de PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;
 - un agonista del receptor glucocorticoide;
 - un antagonista del receptor muscarínico;
 - 10 • un modulador de la función del receptor de quimioquina; o,
 - un inhibidor de la función de la p38 quinasa.

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-08-26-615
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

SEPASE que yo, ADRIAN PETER MARK WATNEY de 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL7 1NB, Reino Unido, un Notario Público, debidamente autorizado

CERTIFICO ÚNICAMENTE que Blair Consular Services Limited en nombre de su cliente

AstraZeneca AB

me ha presentado este día el documento adjunto al presente

TRASPASO firmado por Lilian Alcaraz, Andrew Lister y Garry Pairaudeau

y que Blair Consular Services Limited me ha afirmado a mí por dicha presentación que su cliente les ha afirmado a ellos que el documento adjunto es un documento original auténtico.

FIRMADO y sellado en 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL7 1NB, Reino Unido, el 13 de agosto de 2008.

(firma: ilegible)

Adrian Peter Mark Watney

Notario Público

Sello Notarial

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por Adrian Peter Mark Watney
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

5. en Londres
6. el día 17 de agosto de 2008
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **H887749**
9. Sello/Estampilla
Sello de la Oficina de Asuntos
Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
L. White
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO AGONISTAS ADRENORECEPTOR BETA2, documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 26 de agosto de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 AGO 26 P 12: 21

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE TIENE
RESPONSABILIDAD
DEL TIPO

921074

Anita Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

263

BE IT KNOWN that I, ADRIAN PETER MARK WATNEY of 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client

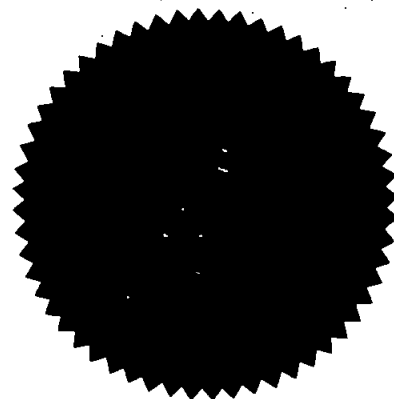
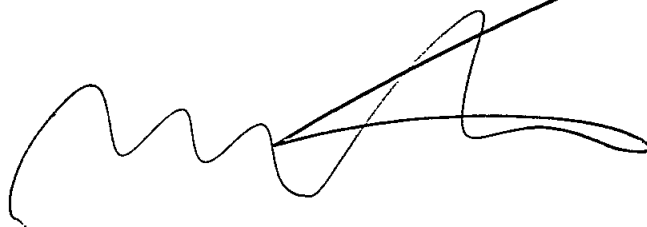
AstraZeneca AB

have this day presented to me the hereto annexed document

ASSIGNMENT signed by Lilian Alcaraz, Andrew Lister and Garry Pairaudeau

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is a authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 33 Queen Street, Maidenhead, Berkshire SL6 1NB, United Kingdom, on 13th August 2008.



Adrian Peter Mark Watney
Notary Public

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Adrian Peter Mark Watney**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **17 August 2008**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

H887749

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **L White**



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

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

203

ASSIGNMENT

The undersigned,

ALCARAZ Lilian, LISTER Andrew and
PAIRAUDEAU Garry

domiciled in
AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire, LE11 5RH, United
Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

BEZOTHIAZOL DERIVATIVES AS BETA2 ADRENORECEPTOR AGONISTS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of

Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

ALCARAZ Lilian

PAIRAUDEAU Garry

TRASPASO

abajo firmado

ALCARAZ Lilian, LISTER Andrew y
PAIRAUDEAU Garry

domiciliado en

AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire, LE11
5RH, Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

de. DERIVADOS DE BENZOTRIAZOL COMO
AGONISTAS DEL ADRENORECEPTOR
BETA2

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

LISTER Andrew

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-089765-00000-0000

Fecha: 2008-08-27 16:27:33 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 203



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 19
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha Agosto 27 08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 205

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 89765
	Solicitud internacional	PCT/SE2007/000233
	Fecha inicio fase nacional	14/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6924
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

24 OCT. 2008

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

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-089765

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 599 DE

FECHA 31 DE DICIEMBRE DE 2008 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 30 DE MARZO DEL 2009

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO___ X _____