



Organización y
Digital SA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

QF

PCT

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-54440

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **"COMPUESTOS DE 4-HIDROXI-2-OXO-2, 3-DIHIDRO-1, 3-BENZOTIAZOL-7IL PARA LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL ADRENORECEPTOR β 2"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 285/14**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

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

22. BOGOTÁ, D.C.

(FORMA P 10)

2. 18242
C. C. 115
C. C. 115

No. 90-07-2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054440-00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:56:48
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 178

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA 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: CONNOLLY, Stephen; HUMPHRIES, Alexander y MEGHANI, Premji.

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

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004861

Fecha: 19/12/07

Publicación Internacional No. WO 2008/075026 A1

Fecha: 26/06/08

⑥

Título (54)

**"COMPUESTOS DE 4-HIDROXI-2-OXO-2, 3-DIHIDRO-1,
3-BENZOTIAZOL-7IL PARA LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL
ADRENORECEPTOR β_2 "**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 285/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

20/12/06

04/04/07

26/07/07

(31) Número de Solicitud

60/870,922

60/910,045

60/951,980

⑨

Comprobante de Pago No. 09-38,596

Fecha: 26 de Mayo de 2009

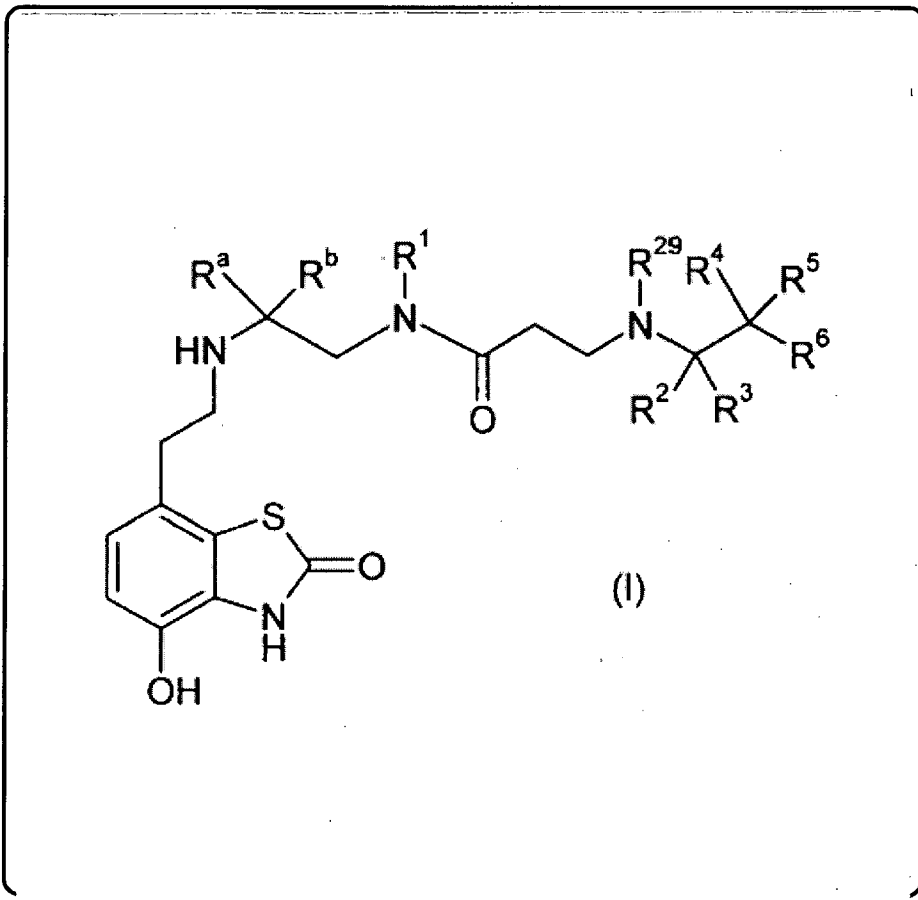
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,596
FECHA : MAYO 26 DE 2009

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463602	26/05/2009	28,055,400.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054440- -00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:56:48 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

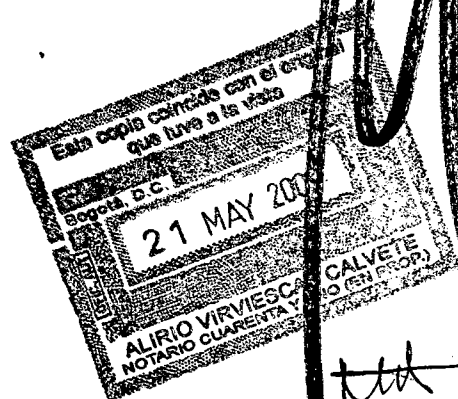
Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



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

APOSTILLA

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

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

Certificado

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

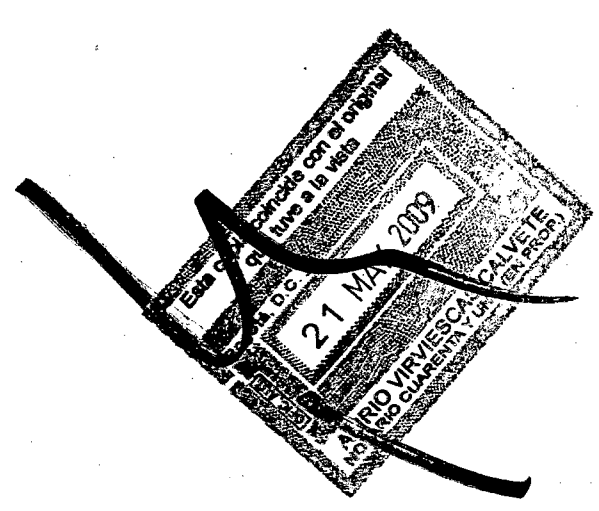
Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

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



LA CAJA
DE
VALORES
21 MAY 2009
Caja de Valores
Caja de Valores

250168
Marta Aceniegas
COA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

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

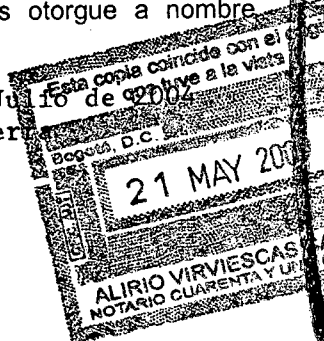
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

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

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

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

6

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
Wilkesbarre
Peshawar
England



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

Certified/Attesté
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

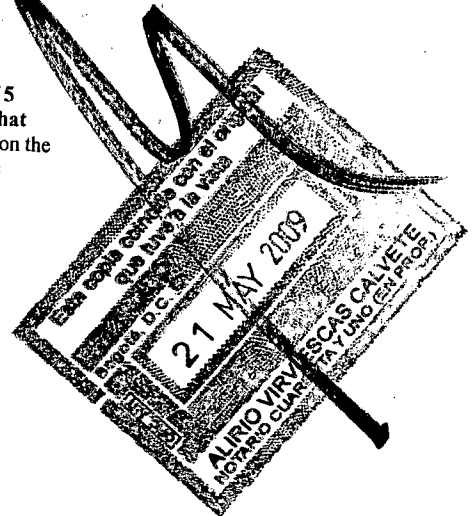
9. Stamp:
timbre:

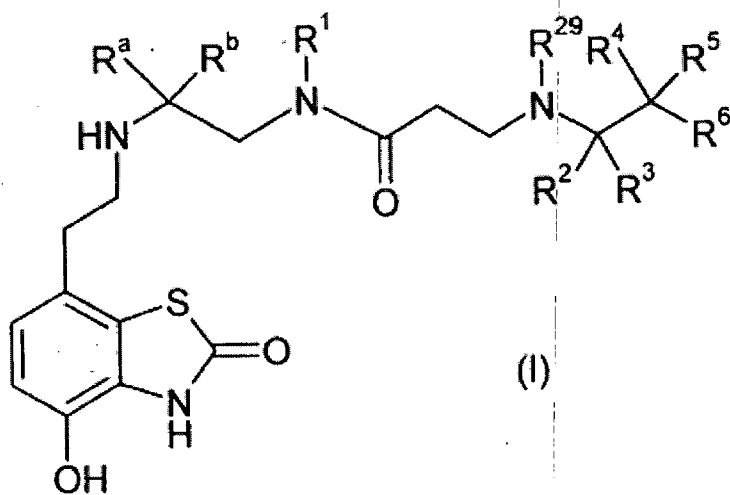
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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.





LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 PISO 5o.

APARTADO AEREO 12304

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

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2007/004861

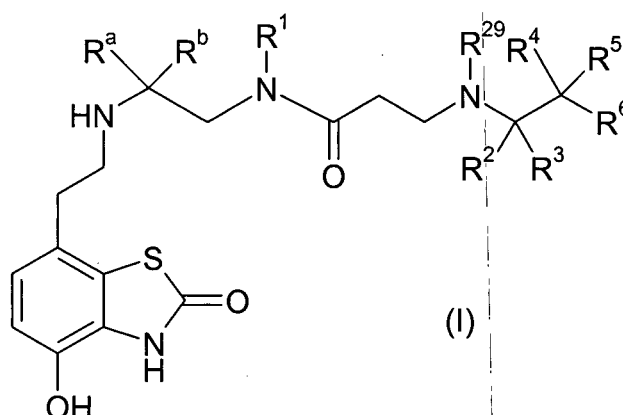
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 285/14	
(22) Fecha de solicitud: 27-05-09				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): CONNOLLY, Stephen; HUMPHRIES, Alexander y MEGHANI, Premji.	
	60/870,922	20-12-06	US		
	60/910,045	04-04-07	US		
	60/951,980	26-07-07	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-07-09				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 26-06-08	
Fecha de presentación de la solicitud: 19-12-07				N° publicación: WO 2008/075026 A1	
No. de solicitud: PCT/GB2007/004861					
(54) Título: COMPUESTOS DE 4-HIDROXI-2-OXO-2, 3-DIHIDRO-1, 3-BENZOTIAZOL-7IL PARA LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL ADRENORECEPTOR β_2					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula



donde

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o C_{1-3} alquil; o R^a y R^b , junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo ciclopropil o ciclobutil;

R^1 es: un C_{3-12} alquil α - o β -ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), $CH_2(C_{3-12}$ cicloalquil) (el anillo cicloalquil es opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), C_{3-12} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}) o R^{28} ;

R^6 es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, carboxil, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^7R^8$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^9R^{10}$), C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alcocarbonil,

$-NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino,

$-C(O)NHR^{13}$, $-SO_2NHR^{14}$, C_{1-6} alquilS(O)_p (opcionalmente sustituido por halógeno), C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, ciano o C_{0-6} alquil- R^{15} , o un fenil o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por

halógeno, trifluorometil, hidroxi, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi o

-NR¹⁶R¹⁷); R⁶ puede también ser C₁₋₆ haloalquil;

p es 0, 1 ó 2;

R¹³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquileo-NR¹⁸R¹⁹;

ambos R¹⁸ y R¹⁹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R¹⁴ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquileo-NR²⁰R²¹;

R¹⁵ es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros saturado;

R², R³, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁶, R¹⁷, R²⁶, R²⁷ y R²⁹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R⁴ es hidrógeno, hidroxi o C₁₋₆ alquil;

ambos R²⁰ y R²¹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R²⁸ es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por C(O)(C₁₋₆ alquil)), oxígeno o azufre del anillo; el anillo R²⁸ es opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil, y los átomos de carbono en el anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxi, NR¹⁸R¹⁹, OC(O)(C₁₋₆ alquil) o C₃₋₁₂ cicloalquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-05-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 285/14

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

(72) Inventor(es): CONNOLLY, Stephen; HUMPHRIES, Alexander y MEGHANI, Premji.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/870,922	20-12-06	US
	60/910,045	04-04-07	US
	60/951,980	26-07-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-07-09

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **26-06-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 19-12-07

N° publicación: **WO 2008/075026 A1**

No. de solicitud: **PCT/GB2007/004861**

(54) Título: **COMPUESTOS DE 4-HIDROXI-2-OXO-2, 3-DIHIDRO-1, 3-BENZOTIAZOL-7IL PARA LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL ADRENORECEPTOR β 2**

10



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-05-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 285/14

(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): CONNOLLY, Stephen; HUMPHRIES, Alexander y MEGHANI, Premji.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/870,922	20-12-06	US
	60/910,045	04-04-07	US
	60/951,980	26-07-07	US

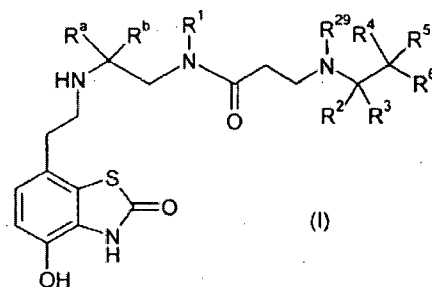
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-07-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 19-12-07
No. de solicitud: PCT/GB2007/004861

(87) Publicación internacional:

Fecha: 26-06-08

No. Publicación: WO 2008/075026 A1



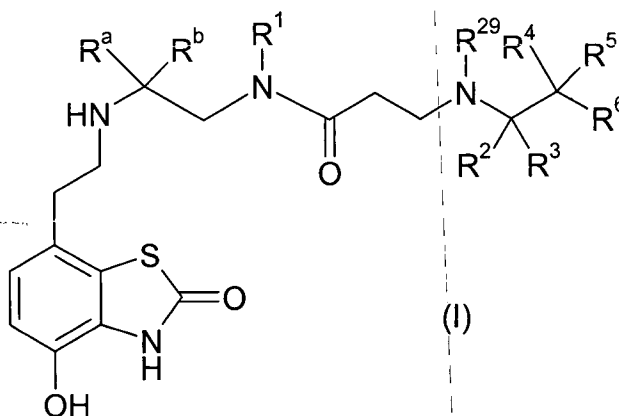
(54) Título:

COMPUESTOS DE 4-HIDROXI-2-OXO-2, 3-DIHIDRO-1, 3-BENZOTIAZOL-7IL PARA LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL ADRENORECEPTOR $\beta 2$

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula



donde

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o C_{1-3} alquil; o R^a y R^b , junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo ciclopropil o ciclobutil;

R^1 es: un C_{3-12} alquil α - o β -ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, OC(O)(C_{1-6} alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), $CH_2(C_{3-12}$ cicloalquil) (el anillo cicloalquil es opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, OC(O)(C_{1-6} alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), C_{3-12} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, OC(O)(C_{1-6} alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}) o R^{28} ;

R^6 es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxi, carboxil, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^7R^8$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^9R^{10}$), C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alcocarbonil,

$-NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino,

$-C(O)NHR^{13}$, $-SO_2NHR^{14}$, C_{1-6} alquilS(O)_p (opcionalmente sustituido por halógeno), C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, ciano o C_{0-6} alquil- R^{15} , o un fenil o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxi, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi o

$-NR^{16}R^{17}$); R^6 puede también ser C_{1-6} haloalquil;

p es 0, 1 ó 2;

R^{13} es hidrógeno, C_{1-6} alquil, fenil- C_{0-6} alquil o C_{2-6} alquilenó- $NR^{18}R^{19}$;

ambos R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{14} es hidrógeno, C_{1-6} alquil, fenil- C_{0-6} alquil o C_{2-6} alquilenó- $NR^{20}R^{21}$;

R^{15} es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros saturado;

R^2 , R^3 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{17} , R^{26} , R^{27} y R^{29} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

R^4 es hidrógeno, hidroxi o C_{1-6} alquil;

ambos R^{20} y R^{21} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil, o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{28} es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por C(O)(C_{1-6} alquil)), oxígeno o azufre del anillo; el anillo R^{28} es opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, y los átomos de carbono en el anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{18}R^{19}$, OC(O)(C_{1-6} alquil) o C_{3-12} cicloalquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D285/14 C07D417/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/10227 A (ASTRA PHARMA PROD [GB]; BONNERT ROGER VICTOR [GB]; BROWN ROGER CHARLES) 20 March 1997 (1997-03-20) cited in the application examples 1-9	1
☐ 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 document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 March 2008		28/03/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bader, Karl Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004861

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.: 15-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 15-17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 15-17

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004861

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9710227	A	20-03-1997	
		AT 190610 T	15-04-2000
		AU 706094 B2	10-06-1999
		AU 6937196 A	01-04-1997
		BR 9610316 A	06-07-1999
		CA 2231003 A1	20-03-1997
		CN 1356323 A	03-07-2002
		CN 1202163 A	16-12-1998
		CY 2227 A	18-04-2003
		CZ 9800740 A3	12-08-1998
		DE 69607183 D1	20-04-2000
		DE 69607183 T2	23-11-2000
		EE 9800069 A	15-10-1998
		EP 0850232 A1	01-07-1998
		ES 2146901 T3	16-08-2000
		GR 3033681 T3	31-10-2000
		HK 1008781 A1	21-07-2000
		HU 9802393 A2	28-04-1999
		IL 123639 A	21-04-2002
		IS 4679 A	04-03-1998
		JP 11512422 T	26-10-1999
		JP 3213327 B2	02-10-2001
		NO 981104 A	14-05-1998
		NZ 318007 A	29-07-1999
		PL 325517 A1	03-08-1998
		PT 850232 T	31-08-2000
		SK 29598 A3	11-01-1999
		TR 9800457 T2	21-07-1998
		US 5973167 A	26-10-1999
		US 5977384 A	02-11-1999
		US 6008365 A	28-12-1999
		US 6080869 A	27-06-2000
		US 5846989 A	08-12-1998

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/075026 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 285/14 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2007/004861

(22) International Filing Date:
19 December 2007 (19.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/870,922 20 December 2006 (20.12.2006) US
60/910,045 4 April 2007 (04.04.2007) US
60/951,980 26 July 2007 (26.07.2007) US

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

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CONNOLLY,
Stephen [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH
(GB). HUMPHRIES, Alexander [GB/GB]; AstraZeneca

R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB). MEGHANI, Premji
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

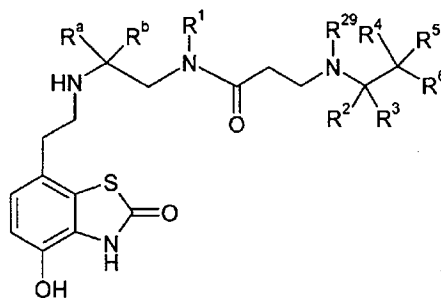
(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

(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).

Published:
— with international search report

(54) Title: 4-HYDROXY-2-OXO-2, 3 -DIHYDRO- 1, 3-BENZOTHIASOL- 7YL COMPOUNDS FOR MODULATION OF
B2-ADRENORECEPTOR ACTIVITY



(I)

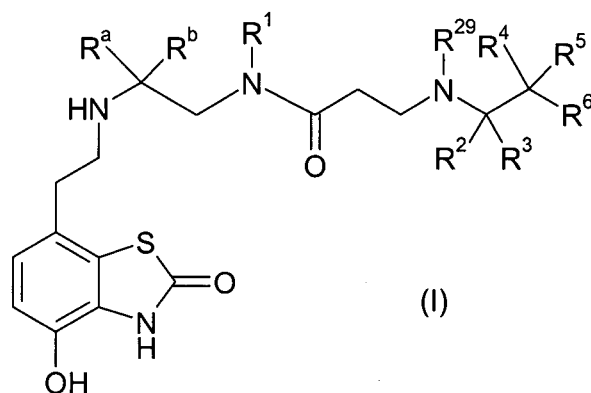
(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) (A chemical formula should be inserted here - please see
paper copy enclosed herewith) wherein Ra, Rb, R1, R2, R3, R4, R5, R6 and R29 are as defined in the specification, processes for
their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

WO 2008/075026 A1

**COMPUESTOS DE 4-HIDROXI-2-OXO-2,3-DIHIDRO-1,
3-BENZOTIAZOL-7IL PARA LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL
ADRENORECEPTOR β_2**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de la fórmula (I)



en donde R^a, R^b, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R²⁹ son como se definen en la descripción,
procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en
terapia.

**COMPUESTOS DE 4-HIDROXI-2-OXO-2, 3-DIHIDRO-1,
3-BENZOTIAZOL-7IL PARA LA MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL
ADRENORECEPTOR β_2**

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

Los adrenoceptores son un grupo de receptores acoplados a la proteína G dividido en dos subfamilias principales, α y β . Estas subfamilias son además divididas 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 (de aquí en adelante referidos como receptores β_2) son principalmente expresados en las células del músculo liso.

El agonismo del receptor β_2 en el músculo liso de las vías respiratorias produce relajación
15 y por lo tanto broncodilatación. A través de este mecanismo, los agonistas β_2 actúan como antagonistas funcionales para todas las sustancias broncoconstrictoras tales como la histamina y acetilcolina que existen naturalmente así como las sustancias experimentales metacolina y carbacol. Los agonistas β_2 son ampliamente usados para tratar las enfermedades de las vías respiratorias incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar
20 obstructiva crónica (COPD), y han sido extensivamente analizados en la literatura e incorporados en los directorios nacionales para el tratamiento de estas enfermedades (British Guideline on the Management of Asthma, NICE guideline No. 12 on the Management of COPD).

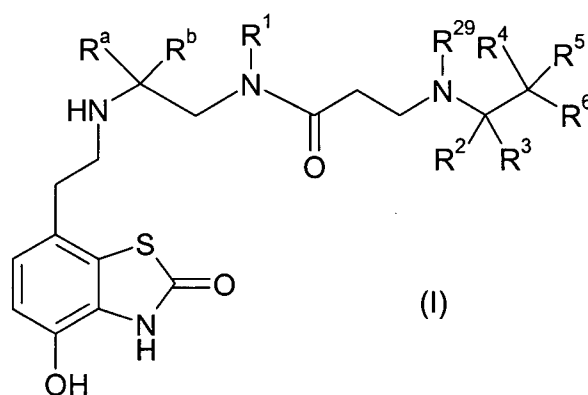
25 Los agonistas β_2 son clasificados como de corta acción o de larga acción. Los agonistas β_2 de corta acción (SABA) como el salbutamol tienen una duración de la acción de 2-4 horas. Son adecuados para la medicación de socorro durante un período de broncoconstricción aguda pero no son adecuados para la medicación continua ya que el efecto benéfico de estos fármacos desaparece durante la noche. Los agonistas β_2 de larga
30 acción (LABA) en la actualidad tienen una duración de la acción de alrededor de 12 horas y son administrados dos veces al día para proporcionar una broncodilatación continua. Son particularmente efectivos cuando son administrados en combinación con corticoesteroides inhalados. Este beneficio no es observado cuando los corticoesteroides inhalados son

combinados con los SABA (Kips y Pauwels, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, 923–932). Los LABA son recomendados como adicionales a la terapia en 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 mayor comodidad del paciente.

Existen inconvenientes para los LABA existentes y existe una necesidad de nuevos fármacos de 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 (tales como temblor, hipocalcemia, taquicardia e hipertensión) son comunes. Asimismo el salmeterol tarda en hacer efecto lo que excluye su uso como una terapia de socorro y de mantenimiento. Todos los LABA que existen actualmente son administrados dos veces al día y existe una necesidad médica de tratamientos que se administren una vez al día para mejorar el tratamiento y la comodidad del paciente. Estos compuestos administrados una vez al día, coadministrados con corticoesteroides, se convertirán en el principal sostén del tratamiento del asma (Barnes, *Nature Reviews*, 2004, 3, 831–844). Las ventajas del tratamiento broncodilatador administrado una vez al día en 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 administrado una vez al día para el tratamiento de COPD para evitar los efectos secundarios de los antimuscarínicos tales como el tiotropio.

Los derivados de benzotiazolona que tienen propiedades duales de agonista del receptor β_2 y receptor de la dopamina (D2) son conocidos de WO 92/08708, WO 93/23385, WO 97/10227 y US5648370.

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



donde

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o C_{1-3} alquil; o R^a y R^b , junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo ciclopropil o ciclobutil;

5 R^1 es: un C_{3-12} alquil α - o β -ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), $CH_2(C_{3-12}$ cicloalquil) (el anillo cicloalquil es opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), C_{3-12} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}) o R^{28} ;

R^6 es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, carboxil, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^7R^8$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^9R^{10}$), C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alcocixarbonil, $-NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{13}$, $-SO_2NHR^{14}$, C_{1-6} alquilS(O)_p (opcionalmente sustituido por halógeno), C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, ciano o C_{0-6} alquil- R^{15} , o un fenil o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi o $-NR^{16}R^{17}$); R^6 puede también ser C_{1-6} haloalquil;

p es 0, 1 ó 2;

R^{13} es hidrógeno, C_{1-6} alquil, fenil- C_{0-6} alquil o C_{2-6} alquilenil- $NR^{18}R^{19}$;

ambos R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil, o R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

- R^{14} es hidrógeno, C_{1-6} alquil, fenil- C_{0-6} alquil o C_{2-6} alquilenos- $NR^{20}R^{21}$;
 R^{15} es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros saturado;
 $R^2, R^3, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{17}, R^{26}, R^{27}$ y R^{29} son,
independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;
- 5 R^4 es hidrógeno, hidroxilo o C_{1-6} alquil;
ambos R^{20} y R^{21} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil, o R^{20} y R^{21}
junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico
saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del anillo
adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;
- 10 R^{28} es un heterociclilo de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno
(opcionalmente sustituido por $C(O)(C_{1-6}$ alquil)), oxígeno o azufre del anillo; el anillo R^{28}
es opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, y los átomos de carbono en el anillo que no
son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno,
 C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxilo,
15 $NR^{18}R^{19}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil) o C_{3-12} cicloalquil;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, un grupo
sustituyente alquil o una fracción alquil en un grupo sustituyente puede ser lineal o
20 ramificado. Los ejemplos de grupos/fracciones C_{1-6} alquil incluyen metil, etil, n-propil,
iso-propil, n-butil, iso-butil, tert-butil, n-pentil, n-hexil y 1-metilpentil. De manera
similar, un grupo alquilenos puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos C_{1-6}
alquilenos incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-
metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-
25 metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno. Las fracciones alquil en un grupo sustituyente
di- C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilaminocarbonil o di- C_{1-6} alquilaminosulfonil pueden ser
las mismas o diferentes.

El halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro o bromo.

30

El haloalquil es un alquil que porta uno o más átomos de halógeno. Es, por ejemplo, CF_3 ,
 C_2F_5 , CH_2CF_3 o CHF_2 .

El cicloalquil es un anillo no aromático que puede comprender uno, dos o tres anillos no aromáticos, y está, opcionalmente, fusionado a un anillo benceno (por ejemplo para formar un anillo 1,2,3,4-tetrahidronaftil o indanil). Los ejemplos de cicloalquil incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, 5 ciclohexenil o adamantil.

Un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros es, por ejemplo, un anillo de 5 ó 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Es, por ejemplo, imidazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, tiazolil, oxazolil, 10 isoxazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil o piridazinil.

El fenil-C₀₋₆ alquil es, por ejemplo, fenil, bencil, 1-fenilet-1-il o 2-fenilet-2-il.

Un anillo que contiene un nitrógeno de 5 ó 6 miembros saturado es, por ejemplo, 15 piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, piperazinil o pirrolidinil.

Un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros (formado cuando R¹⁸ y R¹⁹, o R²⁰ y R²¹, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman el anillo) es, por ejemplo, tetrahidropiranil, tetrahidrofuril, tetrahidrotiopiranil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, 20 piperazinil o pirrolidinil.

Los compuestos de la invención son agonistas selectivos del receptor β_2 y poseen propiedades que los hacen adecuados para la administración una vez al día. Los compuestos han sido optimizados para que tengan una duración apropiada en un modelo de 25 mamífero, o modelo de tráquea de conejillo de indias *in vitro* tal como un conejillo de indias desafiado con histamina. Los compuestos también tienen una vida media farmacocinética ventajosa en sistemas mamíferos. En particular, algunos compuestos de la invención son al menos 10 veces más potentes al receptor β_2 comparado con los receptores α_1 , β_1 , o dopamina (D2). Los compuestos son también notables por tener un 30 inicio de la acción rápido, o sea, el intervalo de tiempo entre la administración de un compuesto de la invención al paciente y el compuesto que proporciona alivio sintomático. El inicio puede ser predecido *in vitro* usando tráquea de conejillo de indias o humana aislada.

La incorporación de un grupo alquil α - o β -ramificado como R^1 ventajosamente proporciona estabilidad química aumentada en relación con los compuestos que tienen un alquil de cadena lineal en esta posición.

- 5 La incorporación de un segundo centro básico amina en 2 átomos de carbono de la cadena del grupo amida carbonil ofrece tanto una larga duración *in vivo* (como se muestra por vida media farmacocinética de la rata iv), como un rápido inicio de la acción.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada es, por ejemplo, una sal de adición ácida tal
10 como un hidrocloreto (por ejemplo un monohidrocloreto o un dihidrocloreto), hidrobromuro (por ejemplo un monohidrobromuro o un dihidrobromuro), trifluoroacetato (por ejemplo un mono-trifluoroacetato o un di-trifluoroacetato), sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato. Otros ejemplos de sales de adición ácidas son: bisulfato,
15 bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, 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
20 y 2-naftalenosulfonato. Otros ejemplos más de sales de adición ácidas son: D-mandelato, L-mandelato, 2,5-diclorobencenosulfonato, cinamato y benzoato.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas. Será entendido que la invención abarca el uso de todas los isómeros ópticos y geométricos
25 (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forma un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas.

- 30 En un aspecto particular la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde: R^a y R^b son ambos hidrógeno; R^1 es: un C_{3-12} alquil α - o β -ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, OC(O)(C_{1-6} alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), $CH_2(C_{3-12}$ cicloalquil) (el anillo cicloalquil es opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6}

alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquils(O), C₁₋₆ alquils(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil, NR²⁶R²⁷, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₃₋₁₂ cicloalquil o R²⁸, C₃₋₁₂ cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquils(O), C₁₋₆ alquils(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil, NR²⁶R²⁷, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₃₋₁₂ cicloalquil o R²⁸) o R²⁸; R⁶ es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, carboxil, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o -NR⁷R⁸), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o -NR⁹R¹⁰), C₃₋₆ cicloalquil, C₁₋₆ alcóxicarbonil, -NR¹¹R¹², C₁₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹³, -SO₂NHR¹⁴, C₁₋₆ alquils(O)_p (opcionalmente sustituido por halógeno), C₂₋₄ alquénil, C₂₋₄ alquínil, ciano o C₀₋₆ alquil-R¹⁵, o un fenil o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi o -NR¹⁶R¹⁷); p es 0, 1 ó 2; R¹³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquilenó-NR¹⁸R¹⁹; ambos R¹⁸ y R¹⁹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno; R¹⁴ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquilenó-NR²⁰R²¹; R¹⁵ es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros saturado; R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁶, R¹⁷, R²⁶, R²⁷ y R²⁹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil; y, ambos R²⁰ y R²¹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno; R²⁸ es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por C(O)(C₁₋₆ alquil)), oxígeno o azufre del anillo; el anillo R²⁸ es opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil, y los átomos de carbono en el anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquils(O), C₁₋₆ alquils(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil, NR¹⁸R¹⁹, OC(O)(C₁₋₆ alquil) o C₃₋₁₂ cicloalquil; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es, independientemente, hidrógeno o C₁₋₄ alquil (por ejemplo metil).

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son todos hidrógeno.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^{29} es hidrógeno.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^a y R^b son ambos hidrógeno.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}); R^{26} y R^{27} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil; R^{28} es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por $C(O)(C_{1-6}$ alquil)), oxígeno o azufre del anillo; el anillo R^{28} es opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, y los átomos de carbono en el anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{18}R^{19}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil o C_{3-12} cicloalquil; y R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es C_{7-12} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}); R^{26} y R^{27} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil; R^{28} es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por $C(O)(C_{1-6}$ alquil)), oxígeno o azufre del anillo; el anillo R^{28} es opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, y los átomos de carbono en el anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{18}R^{19}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil o C_{3-12} cicloalquil; y R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es C_{3-6} alquil α - o β -ramificado (tal como iso-propil o $CH_2C(CH_3)_3$).

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es iso-propil o $CH_2C(CH_3)_3$.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es C_{5-8} cicloalquil (tal como ciclopentil o ciclohexil) opcionalmente sustituido por halógeno (tal como fluoro) o C_{1-4} alquil (tal como metil).

Por ejemplo R^1 es ciclopentil.

Como alternativa, R^1 es ciclohexil (opcionalmente sustituido por halógeno (tal como fluoro; por ejemplo para formar 4,4-difluorociclohexil) o C_{1-4} alquil (tal como metil)). Por ejemplo R^1 es ciclohexil.

Como alternativa, R^1 es cicloheptil.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es C_{4-8} cicloalquil opcionalmente sustituido por halógeno (tal como fluoro), por ejemplo R^1 es ciclopentil, ciclohexil (opcionalmente sustituido por halógeno, por ejemplo fluoro; por ejemplo para formar 4,4-difluorociclohexil) o cicloheptil.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^1 es R^{28} , por ejemplo tetrahidropiranyl.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros (de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros) opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más (por ejemplo ninguno, uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, hidroxil, carboxil, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquil (opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más, por ejemplo ninguno, uno o dos, $-NR^7R^8$), C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi (opcionalmente sustituido por ninguno, uno o más, por ejemplo ninguno, uno o dos, $-NR^9R^{10}$), C_{1-6} , o C_{1-4} ,

o C₁₋₂ alcoxycarbonil, -NR¹¹R¹², C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquilcarbonilamino, C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹³, -SO₂NHR¹⁴, C₀₋₆, o C₀₋₄, o C₀₋₂ alquil-R¹⁵, y fenil o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros (cada uno de los cuales es insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro, sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo, trifluorometil, hidroxil, C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil, C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alcoxi y -NR¹⁶R¹⁷).

En una realización adicional de la invención R⁶ representa un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros (de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros) opcionalmente sustituido por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, hidroxil, carboxil, C₁₋₄ alquil (opcionalmente sustituido por -NR⁷R⁸), C₁₋₄ alcoxi (opcionalmente sustituido por -NR⁹R¹⁰), C₁₋₄ alcoxycarbonil, -NR¹¹R¹², C₁₋₄ alquilcarbonilamino, C₁₋₄ alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR¹³, -SO₂NHR¹⁴ y C₀₋₄ alquil-R¹⁵.

Cuando R⁶ representa un sistema de anillos heteroaromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, el sistema de anillos comprende desde 1 a 4 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. De manera similar, si un sustituyente en R⁶ representa un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, el anillo comprende desde 1 a 4 heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Ejemplos de sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros (de 6 a 14 miembros) que pueden ser usados, los cuales pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo bicíclicos o tricíclicos) en los cuales los dos o más anillos están fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de fenil, naftil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-triazinil, 1,2,4-triazinil, azepinil, oxepinil, tiepinil, indenil, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotiofenil, indolil, isoindolil, bencimidazolil, indazolil, bencisoxazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil y dibenzofuranil. Ejemplos adicionales son 1,3-benzodioxolil y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxoinil. Por ejemplo los sistemas de anillos incluyen fenil, piridinil, tienil,

benzotiazolil o bencimidazolil. Por ejemplo los sistemas de anillos incluyen fenil, piridinil, tienil o bencimidazolil.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro o cloro), hidroxil, C_{1-4} alquil (tal como metil), C_{1-4} alcoxi (tal como metoxi), C_{1-4} haloalcoxi (tal como $OCHF_2$) o $S(O)_2NH_2$.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es fenil opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro o bromo), hidroxil, C_{1-4} alquil (tal como metil), C_{1-4} alcoxi (tal como metoxi), CF_3 , OCF_3 o $S(O)_2NH_2$.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es fenil opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro o bromo), hidroxil, C_{1-4} alquil (tal como metil), C_{1-4} alcoxi, CF_3 o OCF_3 .

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es fenil opcionalmente sustituido por fluoro, cloro, C_{1-4} alquil (tal como metil) o C_{1-4} alcoxi (tal como metoxi).

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es fenil opcionalmente sustituido por fluoro o cloro.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^a , R^b y R^{29} son todos hidrógeno; R^1 es iso-propil, $CH_2C(CH_3)_3$, ciclopentil, ciclohexil o cicloheptil {por ejemplo R^1 es ciclohexil o cicloheptil}; R^2 , R^3 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o C_{1-4} alquil (por ejemplo metil) {por ejemplo R^2 , R^3 y R^5 son todos hidrógeno}; R^4 es hidrógeno, hidroxil o C_{1-4} alquil (por ejemplo metil) {por ejemplo R^4 es hidrógeno}; y R^6 es fenil opcionalmente sustituido por fluoro, cloro, C_{1-4} alquil (tal como metil) o C_{1-4} alcoxi (tal como metoxi); o una sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo una sal del ácido acético, una sal de hidrobromuro, una sal de D-mandelato o una sal de benzoato).

Cada uno de los siguientes compuestos es un ejemplo de un compuesto de la fórmula (I):

- N*-(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-isopropil-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N*-Ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 5 *N*³-[2-(4-Clorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-isopropil-β-alaninamida;
- N*-(4,4-Difluorociclohexil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 10 *N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N*-(2,2-Dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N*³-[2-(3-Clorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 15 *N*³-[2-(4-Clorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*³-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 20 *N*-(2,2-Dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]-β-alaninamida;
- N*-(2,2-Dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2*S*)-2-fenilpropil]-β-alaninamida;
- N*³-[2-(3-Clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 25 *N*³-[2-(4-Clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]-β-alaninamida;
- 30 *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(4-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;

- N^3 -[2-(2-Clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[(2*S*)-2-fenilpropil]- β -alaninamida;
- 5 *N*-Ciclohexil- N^3 -(1,1-dimetil-2-feniletil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[(2*R*)-2-fenilpropil]- β -alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-metil-2-fenilpropil)- β -alaninamida;
- 10 N^3 -[2-(3-Clorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
- N*-Cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- 15 *N*-ciclohexil- N^3 -[2-(2-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- 20 *N*-(2,2-dimetilpropil)- N^3 -[2-(2-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 25 *N*-(2,2-dimetilpropil)- N^3 -[2-(4-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-fenilpropil)- β -alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- 30 *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metilfenil)etil]- β -alaninamida;

- N^3 -[2-(2-clorofenil)etil]- N -(2,2-dimetilpropil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^3 -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N -(2,2-dimetilpropil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 5 N -(2,2-dimetilpropil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-metil-2-fenilpropil)- β -alaninamida;
- N -(2,2-dimetilpropil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)etil]- β -alaninamida;
- N -(4,4-difluorociclohexil)- N^3 -[2-(2-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 10 N -(4,4-difluorociclohexil)- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N -(4,4-difluorociclohexil)- N^3 -[2-(4-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 15 N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- 20 N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-fenilpropil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(2-clorofenil)etil]- N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 25 N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(4-clorofenil)etil]- N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N -(4,4-difluorociclohexil)- N^3 -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 30 N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-metil-2-fenilpropil)- β -alaninamida;

- N^3 -[2-(3,4-diclorofenil)etil]- N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N -(4,4-difluorociclohexil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)etil]- β -alaninamida;
- 5 N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -isopropil- N^3 -[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)etil]- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(3,4-diclorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -isopropil- β -alaninamida;
- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -isopropil- N^3 -(2-metil-2-fenilpropil)- β -alaninamida;
- 10 N^3 -(1,1-dimetil-2-feniletil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -isopropil- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(2-clorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -isopropil- β -alaninamida;
- 15 N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -isopropil- β -alaninamida;
- N -ciclopentil- N^3 -[2-(2-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N -ciclopentil- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 20 N -ciclopentil- N^3 -[2-(4-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- 25 N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(2-clorofenil)etil]- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 30 N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;

- N^3 -[2-(4-clorofenil)etil]-*N*-ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-fenilpropil)- β -alaninamida;
- 5 *N*-ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-metil-2-fenilpropil)- β -alaninamida;
- N*-ciclopentil- N^3 -(1,1-dimetil-2-feniletil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-ciclopentil- N^3 -[2-(3,4-diclorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 10 *N*-ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)etil]- β -alaninamida;
- N*-cicloheptil- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 15 *N*-cicloheptil- N^3 -[2-(4-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida;
- 20 *N*-cicloheptil- N^3 -[2-(4-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N*-cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- 25 N^3 -[2-(4-clorofenil)etil]-*N*-cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida
- N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-metilfenil)etil]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
- 30 N^3 -[2-(3,4-diclorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;

- N^3 -[2-(4-clorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metilfenil)etil]- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
- 5 N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)etil]- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
- N -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- N -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 10 N -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 15 N -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N^3 -[2-(4-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(4-clorofenil)etil]- N -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 20 N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(1-isopropil-2-metilpropil)-4-[(2-feniletil)amino]butanamida;
- 4-{[2-(3-fluorofenil)etil]amino}- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(1-isopropil-2-metilpropil)butanamida;
- 25 N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(1-isopropil-2-metilpropil)-4-{[2-(3-metilfenil)etil]amino}butanamida;
- 4-{[2-(3-clorofenil)etil]amino}- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(1-isopropil-2-metilpropil)butanamida;
- 4-{[2-(4-fluorofenil)etil]amino}- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(1-isopropil-2-metilpropil)butanamida;
- 30 N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(1-isopropil-2-metilpropil)-4-{[2-(4-metilfenil)etil]amino}butanamida;

- 4-{{2-(4-clorofenil)etil}amino}-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-N-(1-isopropil-2-metilpropil)butanamida;
N³-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-β-alaninamida;
- 5 N³-[2-(3,4-diclorofenil)etil]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-β-alaninamida;
N³-[2-(4-clorofenil)etil]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-β-alaninamida;
N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-N³-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)etil]-β-alaninamida;
- 10 N-1-adamantil-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-N³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
N-1-adamantil-N³-[2-(3-fluorofenil)etil]-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-β-alaninamida;
- 15 N-1-adamantil-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-N³-[2-(3-metilfenil)etil]-β-alaninamida;
N-1-adamantil-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-N³-[2-(3-hidroxifenil)etil]-β-alaninamida;
- 20 N-1-adamantil-N³-[2-(4-fluorofenil)etil]-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-β-alaninamida;
N-1-adamantil-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-N³-[2-(4-metilfenil)etil]-β-alaninamida;
N-(1-adamantilmetil)-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-N³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 25 N-(1-adamantilmetil)-N³-[2-(3-fluorofenil)etil]-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-β-alaninamida;
N-(1-adamantilmetil)-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-N³-[2-(3-hidroxifenil)etil]-β-alaninamida;
- 30 N-(1-adamantilmetil)-N³-[2-(4-fluorofenil)etil]-N-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-β-alaninamida;
N-Bencil-4-[2-({3-[cicloheptil(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)amino]-3-oxopropil}amino)etil]benzamida;

- N*-(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-[(1*R*)-1-metilpentil]-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N*-(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-[(1*S*)-1-metilpentil]-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 5 *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-Cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N*-Cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 10 *N*-Bencil-4-[2-({3-[cicloheptil(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-3-oxopropil}amino)etil]benzamida;
- N*-(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-[(1*R*)-1-metilpentil]-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 15 *N*-(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-[(1*S*)-1-metilpentil]-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-Cicloheptil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida; o,
- 20 *N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 25 En un aspecto adicional la presente invención proporciona cada compuesto individual:

- N*-(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-isopropil-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N*-Ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 30 *N*³-[2-(4-Clorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-isopropil-β-alaninamida;
- N*-(4,4-Difluorociclohexil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;

- N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N*-(2,2-Dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 5 *N*³-[2-(3-Clorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*³-[2-(4-Clorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*³-[2-(3,4-Diclorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 10 *N*-(2,2-Dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]-β-alaninamida;
- N*-(2,2-Dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2*S*)-2-fenilpropil]-β-alaninamida;
- 15 *N*³-[2-(3-Clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*³-[2-(4-Clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]-β-alaninamida;
- 20 *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(4-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 25 *N*³-[2-(2-Clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2*S*)-2-fenilpropil]-β-alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*³-(1,1-dimetil-2-feniletil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 30 *N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2*R*)-2-fenilpropil]-β-alaninamida;
- N*-Ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-metil-2-fenilpropil)-β-alaninamida;

- N^3 -[2-(3-Clorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
 N -Cicloheptil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- 5 N^3 -[2-(3,4-Diclorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
 N -(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
 N^3 -[2-(4-Clorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
- 10 N -(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-metilfenil)etil]- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida;
 N^3 -[2-(4-Clorofenil)etil]- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 15 N^3 -[2-(2-Clorofenil)etil]- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
 N^3 -[2-(3-Clorofenil)etil]- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
 N -Ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2*S*)-2-fenilpropil]- β -alaninamida;
- 20 N -Ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-metil-2-fenilpropil)- β -alaninamida;
 N -Ciclohexil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-piridin-2-iletil)- β -alaninamida;
- 25 N -Ciclohexil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida;
 N -Ciclohexil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-tienil)etil]- β -alaninamida;
- 30 N -Cicloheptil- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
 N -Cicloheptil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida;
 N^3 -(1,1-Dimetil-2-feniletil)- N -(2,2-dimetilpropil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;

- 3-[{N-[2-(4-Clorofenil)etil]-β-alanil}(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-2,2-dimetilpropil acetato;
- N^3 -[2-(4-Clorofenil)etil]-N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 5 N^1 -(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)-β-alaninamida;
- N^3 -[2-(3-Clorofenil)etil]- N^1 -(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N^1 -(2,2-Dimetilpropil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metoxifenil)etil]-β-alaninamida;
- 10 N^1 -(2,2-Dimetilpropil)- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N^1 -(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^1 -(2-metil-2-fenilpropil)- N^3 -(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 15 N^3 -[2-(2-Clorofenil)etil]- N^1 -(4,4-difluorociclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N^3 -[2-(3-Clorofenil)etil]- N^1 -(4,4-difluorociclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N^3 -[2-(4-Clorofenil)etil]- N^1 -(4,4-difluorociclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 20 N^3 -[2-(3,4-Diclorofenil)etil]- N^1 -(4,4-difluorociclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N^3 -[2-(3-Clorofenil)etil]- N^1 -cicloheptil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 25 N^3 -[2-(4-Clorofenil)etil]- N^1 -cicloheptil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N^1 -Cicloheptil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-tienil)etil]-β-alaninamida;
- N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(3,4-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- 30 N^1 -Cicloheptil- N^3 -{2-[3-(difluorometoxi)fenil]etil}- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(2,4-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;

- N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(2,3-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(2-Cloro-4-fluorofenil)etil]- N^1 -cicloheptil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 5 N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(3,5-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^1 -(1-Adamantilmetil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- N^1 -(1-Adamantilmetil)- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 10 N^1 -(1-Adamantilmetil)- N^3 -[2-(4-fluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^1 -(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- N^1 -(tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)- β -alaninamida;
- 15 N^3 -[2-(3-Fluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^1 -(1-propilbutil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(4-Fluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^1 -(1-propilbutil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(2-Clorofenil)etil]- N^1 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 20 N^3 -[2-(3-Clorofenil)etil]- N^1 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(2,3-Diclorofenil)etil]- N^1 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 25 N^1 -Ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metoxifenil)etil]- β -alaninamida;
- N^3 -{2-[4-(Aminosulfonil)fenil]etil}- N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^1 -Ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metoxifenil)etil]- β -alaninamida;
- 30 N^1 -Ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(5-Cloro-2-tienil)etil]- N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;

- N^1 -Ciclohexil- N^3 -[2-(3,4-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^1 -Ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[(2*S*)-2-hidroxi-2-feniletil]- β -alaninamida;
- 5 N^1 -Ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletil]- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]- N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(1*H*-Bencimidazol-2-il)etil]- N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 10 N^1 -Ciclohexil- N^3 -[2-(3,5-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^1 -Ciclohexil- N^3 -[2-(2,5-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 15 N^1 -Ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(3,3,3-trifluoropropil)- β -alaninamida;
- N^1 -Ciclohexil- N^3 -[2-(2,3-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^1 -Cicloheptil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}- β -alaninamida;
- 20 N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(2,5-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(2,6-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 25 N^1 -Cicloheptil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 30 N^1 -Cicloheptil- N^3 -[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etil]- N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;

- N^1 -Ciclooctil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida;
- N^1 -(4,4-Dimetilciclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida;
- 5 N -Bencil-4-[2-({3-[cicloheptil(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-3-oxopropil}amino)etil]benzamida;
- N -(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -[(1*R*)-1-metilpentil]- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- N -(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -[(1*S*)-1-metilpentil]- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- 10 N -Ciclohexil- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- N -Cicloheptil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- 15 N -Cicloheptil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- N -Bencil-4-[2-({3-[cicloheptil(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-3-oxopropil}amino)etil]benzamida;
- N -(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -[(1*R*)-1-metilpentil]- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- 20 N -(2-{[2-(4-Hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -[(1*S*)-1-metilpentil]- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- N -Ciclohexil- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida;
- 25 N -Cicloheptil- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)- β -alaninamida; o,
- N -Ciclohexil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente. Los ejemplos de procesos que pueden ser usados para preparar los compuestos de la presente invención son mostrados en las Rutas A, B, C y D mostradas a

continuación. En las Rutas, PG significa Grupo de Protección (es, por ejemplo, CBZ o bencil), y los ejemplos son conocidos en el arte y descritos en el libro 'Protective Groups in Organic Chemistry' (véase a continuación). Los materiales de partida requeridos en estas Rutas son conocidos en el arte, o pueden ser preparados usando o adaptando los métodos de la literatura o los métodos presentados en los Ejemplos a continuación.

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

Será apreciado por aquellos versados en el arte que en los procesos de la presente invención algunos grupos funcionales tales como grupos hidroxil o amino en los reactivos puede que necesiten ser protegidos por Grupos de Protección. De esta forma, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más Grupos de Protección (por ejemplo mediante la utilización los métodos de la literatura o adaptando las técnicas usadas en los Ejemplos a continuación).

La protección y desprotección de los 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.^a edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden ser convertidos por métodos estándares conocidos en el arte en una sal farmacéuticamente aceptable de este, por ejemplo una sal de adición ácida tal como un hidrocloreto (por ejemplo un dihidrocloreto), hidrobromuro (por ejemplo un dihidrobromuro), trifluoroacetato (por ejemplo un di-trifluoroacetato), sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato *p*-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, 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, 2-naftalenosulfonato, D-mandelato, L-mandelato, 2,5-diclorobencenosulfonato, cinamato o benzoato. En un aspecto de la invención una sal farmacéuticamente aceptable es un hidrobromuro (por

ejemplo un dihidrobromuro), acetato (por ejemplo un diacetato), D-mandelato (por ejemplo un di-D-mandelato) o benzoato (por ejemplo un dibenzoato).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser
5 usados 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 por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas
10 de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y bronquitis eosinofílica; enfisema, bronquiectasia; fibrosis quística, sarcoidosis; enfermedad del pulmón del agricultor y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis
15 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 afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis
20 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; o esofagitis eosinofílica;
- 25 2. huesos y articulaciones: artritis asociadas con o incluyendo la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria, 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
30 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
- 5 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
- 10 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 musculoesqueléticos 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
- 15 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), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como periodontitis);
4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis
- 20 eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardías; fito-y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet,
- 25 síndrome de Weber–Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas como no infecciosas; paniculitis; los linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas medicamentosas;
5. ojos: blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica vernal y perenne; iritis;
- 30 uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos degenerativos autoinmunes o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis incluyendo oftalmítis simpática; sarcoidosis, infecciones incluyendo virales, micóticas y bacterianas;
6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis (incluyendo la

colitis ulcerosa microscópica e indeterminante), proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, trastorno de intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos fuera del intestino (por ejemplo, la migraña, rinitis o eczema);

- 5 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 aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad
- 10 de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);
9. rechazo a los aloinjertos: 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
- 15 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 periférico), incluyendo el dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de articulaciones y de huesos, dolor derivado de cáncer e invasión del tumor, los síndromes de
- 20 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, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, la diabetes mellitus, trombocitopenia
- 25 púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípídico;
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;
13. cardiovascular: arterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica;
- 30 pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías autoinmunes e inflamatorias incluyendo sarcoidosis miocárdica; lesiones por isquemia-reperfusión; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis venosa profunda y las complicaciones de las venas varicosas; y

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
5 prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos.

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

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

15 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.

20 La profilaxis se espera que sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o que se considera que tienen un riesgo mayor de padecer, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección, o aquellos que han sido identificados mediante
25 tamizado o pruebas genéticas como particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o afección.

La invención también proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección inflamatoria (incluyendo una enfermedad o afección de las vías
30 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 farmacéuticamente aceptable de este como el definido aquí anteriormente.

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

- 5 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 ($\mu\text{g/kg}$). Como alternativa,
- 10 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).

- Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden
- 15 ser utilizados por sí solos, pero por lo general se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de la fórmula (I) /sal (ingrediente activo) se encuentra en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas son descritos en, por ejemplo,
- 20 "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

- 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,
- 25 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.

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

La invención proporciona 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 de este, como el definido aquí anteriormente con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (por ejemplo, a la
5 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
10 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
15 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 ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{--C}_{20}$ o sal de este, (por ejemplo, ácido oleico), una sal de bilis, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante
20 farmacéuticamente aceptable.

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

25 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. Como alternativa el
30 compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla de polvo también puede ser dispensada en cápsulas de gelatina dura, cada una con 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 colocado 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 administrado 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, polietilen 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 azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Como alternativa, la tableta puede ser recubierta con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto de la invención puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilen 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 colocadas en cápsulas de gelatina dura.

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 propilenglicol.

Opcionalmente tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros 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 afecciones anteriores.

La invención por lo tanto se relaciona adicionalmente con terapias combinadas donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 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 afecciones 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 ciclooxigenasa 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 ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (ya sea administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular); metotrexato, leflunomida, hidroxiclороquina, d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; 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 de este, 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 los 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
5 invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R) o linfocitos T, (CTLA4-Ig, HuMax II-15).

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

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

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un
25 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un inhibidor de la biosíntesis de los leucotrienos, un inhibidor 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista 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
30 Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno sustituido por pridinilo 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 adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un antagonista del receptor de leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionado del grupo que consiste en la fenotiazina-3-*ls* como L-651,392; compuestos amidino como CGS-
5 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.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un
10 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con 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 PDE_{4D}, o un inhibidor de la PDE₅.

15 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con 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.

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

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

30 La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoreceptores alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de

nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina o hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de
5 la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con 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
oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

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

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

20 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de
la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente que modula el
receptor de la hormona nuclear, tal como PPAR.

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

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de
30 la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con otro agente
antiinflamatorio aplicado de manera tópica o sistémica, como la talidomida o un derivado
de la misma, un retinoide, ditanol o calcipotriol.

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

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente antibacteriano, como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una
10 betalactama, 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;
15 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 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente cardiovascular, como un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los
20 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 sanguíneas como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente CNS como un antidepresivo (como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (como el deprenil, L-dopa, ropinirol, 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
25 antagonista del NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un
30 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, propentofilina o metrifonato.

55

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo, un opiáceo o derivado de este), carbamazepina, fenitoína, 5 valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esterooidal.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente anestésico 10 local de aplicación parenteral o tópica (incluyendo inhalaciones) tal como lignocaína o un derivado de este. Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también se puede utilizar en combinación con un agente antiosteoporosis incluyendo un agente hormonal como el raloxifeno, o un bifosfonato como alendronato.

15 La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 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 moléculas de adhesión incluyendo antagonistas VLA -4; (vi) catepsina; 20 (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 tal 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 dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de la deshidrogenasa glucosa-6 fosfato; (ix) antagonista del 25 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, sulfinpirazona o benzobromarona; (xiii) segregador de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento de derivados plaquetarios (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos por ejemplo 30 factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor taquikina 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 homóloga al receptor 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 modulador 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).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo para el tratamiento de COPD, asma o rinitis alérgica) de un compuesto de la fórmula (I)

con uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

Un agonista del receptor glucocorticoide (receptor GR) no esteroide.

- un inhibidor PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un antagonista 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 modulador de la función del receptor quimioquina (tal como un antagonista del receptor CCR1);
- un esteroide (tal como budesonida); o
- un inhibidor de la función quinasa (por ejemplo IKK2 o p38).

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 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, idarrubicina, 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, tenipósido, 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 aromatasas (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 metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del 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 anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la familia 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 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 antisentido anti-ras;
- (viii) un agente usado en una propuesta de terapia génica, por ejemplo una técnica para reemplazar los genes aberrantes tales como el p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2

aberrantes, una técnica de GDEPT (terapia profármaco con enzimas dirigidas al gen) como los que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana y técnicas para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como una terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; o

- 5 (ix) un agente utilizado en una propuesta inmunoterapéutica, por ejemplo, técnicas 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, técnicas para disminuir la anergia de células T, técnicas que utilizan células inmunes transfectadas como las células dendríticas
- 10 transfectadas con citoquinas, técnicas que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y técnicas que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

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

15

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 de cloroformo-*d* (δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*₆ (δ_{H} 2.50 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_{H} 1.95 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_{H} 3.31

20 ppm) fueron usados como referencias internas. La cromatografía de columna fue llevada a cabo usando gel de sílice (0.040–0.063 mm, Merck). A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los solventes y reactivos comerciales eran de grado de laboratorio y fueron usados como se recibieron.

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

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

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

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

SCX: Extracción en fase sólida con un absorbente de ácido sulfónico

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

5 THF: Tetrahidrofurano

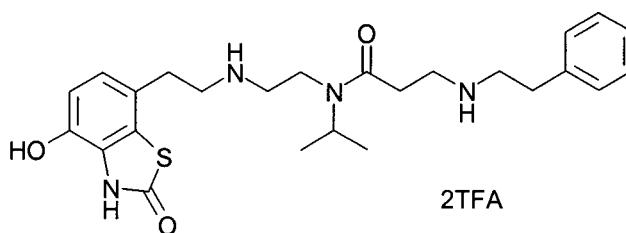
NMP: *N*-Metilpirrolidona

HATU: *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato

TFA: Ácido trifluoroacético

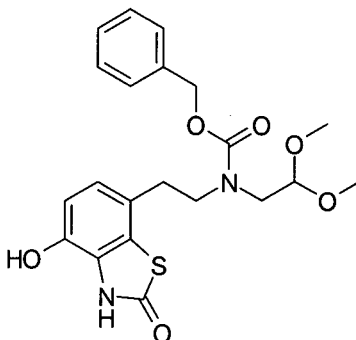
10 Ejemplo 1

Sal del ácido *N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-isopropil-*N'*-(2-feniletíl)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



15

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



20 7-(2-Aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona hidrobromuro (20 g) fue disuelto en una mezcla de THF (300 ml) y agua (150 ml). Hidrógeno carbonato de sodio (5.77 g) fue añadido y la mezcla agitada durante 15 min. Ácido acético (7.86 ml) fue añadido, seguido por dimetoxiacetaldehído (14.9 g, 12.91 ml) y la mezcla agitada durante unos 30 min adicionales. Cianoborohidruro de sodio (8.64 g) fue añadido en porciones durante 10

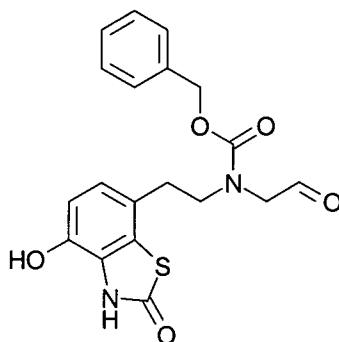
80

min y la solución agitada durante unas 20 h adicionales. Etil acetato (500 ml) y una solución de hidrógeno carbonato de sodio (17.33 g) en agua (250 ml) fueron añadidos, la mezcla fue agitada vigorosamente, bencil clorofornato (8.78 g, 7.35 ml) fue añadido, y la mezcla agitada durante 2 h. La capa orgánica fue separada, con agua, HCl 0.1M ac., agua y salmuera, secada (Na₂SO₄ anhidro), filtrada y evaporada. El material resultante fue purificado por cromatografía flash en sílice usando 10% metanol en diclorometano como eluente para dar el compuesto del subtítulo como una goma marrón claro (23.1 g).

¹H NMR δ_(DMSO) 11.60 (1H, s), 9.90 (1H, s), 7.39–7.12 (5H, m), 6.73 (2H, m), 5.05 (2H, m), 4.43 (0.5H, t), 4.35 (0.5H, t), 3.41 (2H, m), 3.33 (1.5H, s), 3.27 (3H, s), 3.22 (1.5H, s), 3.19 (2H, m), 2.69 (2H, q).

MS (APCI+) 433 [M+H]⁺

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

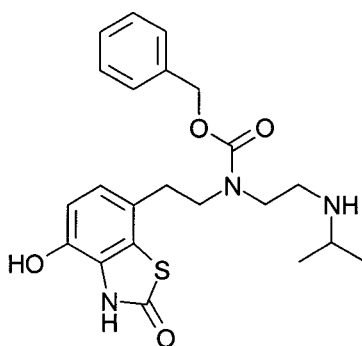


El ejemplo 1 paso i) (5 g) fue disuelto en acetona (100 ml), HCl 2M en dioxano (50 ml) fue añadido y la mezcla agitada durante 3 h. HCl concentrado (2 ml) fue añadido y la mezcla agitada durante unas 20 h adicionales. Tolueno (100 ml) fue añadido y los solventes eliminados al vacío. El residuo fue disuelto en THF (200 ml), tolueno (100 ml) añadido, y los solventes eliminados al vacío (x2) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco opaco (4.5 g).

¹H NMR δ_(DMSO) 11.61 (1H, m), 9.91 (1H, m), 9.41 (1H, s), 7.31 (5H, m), 6.74 (2H, m), 5.01 (2H, m), 4.04 (2H, d), 3.46 (2H, t), 2.69 (2H, t).

MS (APCI +) 387 [M+H]⁺

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

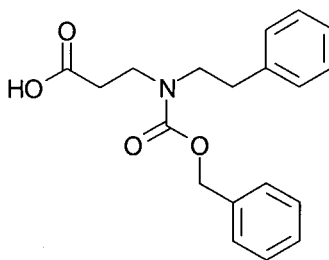


El ejemplo 1 paso ii) (0.5 g) fue añadido a una solución de iso-propilamina (0.23 g, 0.33 ml) en una mezcla de THF (10 ml) y agua (1 ml) y la mezcla fue agitada durante 15 min. Cianoborohidruro de sodio (0.17 g) fue añadido, seguido por ácido acético (0.24 g, 0.23 ml) y la reacción agitada durante unas 2 h adicionales. La reacción fue apagada con hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso, extraída con etil acetato, lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4 anhidro), filtrada y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como una goma marrón claro (0.6 g).

^1H NMR δ (DMSO) 7.35 (5H, m), 6.74 (2H, m), 5.79 (1H, m), 5.05 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.29 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.70 (2H, m), 1.11 (6H, m).

MS (APCI +) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

iv) *N*-[(Benciloxi)carbonil]-*N*-(2-feniletil)- β -alanina



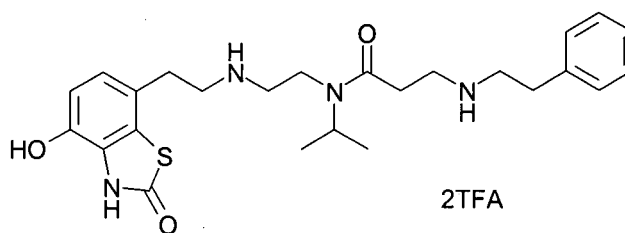
tert-Butil acrilato (1.29 g, 1.47 ml) fue disuelto en etanol (10 ml) y esta solución fue añadida en forma de gotas a una solución de fenetilamina (1.1 g, 1.26 ml) en etanol (25 ml), y la mezcla agitada a temperatura ambiente toda la noche. Los solventes fueron eliminados al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (40 ml) y trietilamina (1.23 g, 1.69 ml) fue añadida, seguido por la adición en forma de porciones de bencil cloroformato (2.59 g, 2.17 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4

horas. La reacción fue diluida con agua, y las capas fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso, agua, ácido cítrico (x2), secada (MgSO₄ anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue disuelto en diclorometano (25 ml), ácido trifluoroacético (25 ml) añadido, y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 90 min. Tolueno fue añadido a la mezcla y los solventes fueron eliminados al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (3.2 g).

¹H NMR δ (CDCl₃) 7.39–7.07 (10H, m), 5.16–5.08 (2H, m), 3.54–3.43 (4H, m), 2.89–2.78 (2H, m), 2.66–2.49 (2H, m).

MS (APCI –) 326 [M–H]⁺

v) Sal del ácido *N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-isopropil-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



La amina preparada en el ejemplo 1 paso iii) (0.3 g), el ácido preparado en el ejemplo 1 paso iv) (0.5 g) y *N,N*-diisopropyletilamina (0.545 g, 0.735 ml) fueron disueltos en NMP (5 ml), HATU (0.58 g) fue añadido, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción fue apagada con agua, extraída con etil acetato, lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄ anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue disuelto en metanol (5 ml), 1M NH₃/MeOH (10 ml) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 30 min. Tolueno (30 ml) fue añadido y los solventes eliminados al vacío. El residuo fue azeotropizado con acetonitrilo (30 ml) y tolueno (30 ml). El residuo fue disuelto en ácido acético (5 ml), solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (5 ml) fue añadida, y la mezcla fue agitada durante 20 h. Tolueno (30 ml) fue añadido y los solventes eliminados al vacío. El residuo fue azeotropizado con acetonitrilo (30 ml) y tolueno (30 ml), luego purificado por HPLC de fase inversa (5–50% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).

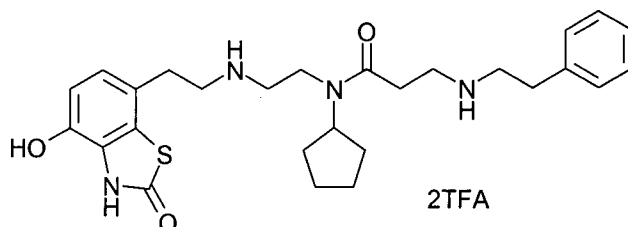
^1H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.20 (1H, s), 8.74 (4H, m), 7.31 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.05 (1H, m), 3.48 (2H, m), 3.19 (6H, m), 3.04 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.74 (2H, m), 1.20 (3H, d), 1.16 (3H, d).

MS (Multimodo +) 471 [(sal-M)+H] $^+$

5

Ejemplo 2

Sal del ácido *N*-ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletíl)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



- 10 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 1 usando ciclopentilamina en el paso iii).

^1H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.20 (1H, s), 8.68 (4H, m), 7.30 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.10 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.19 (6H, m), 3.04 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.81 (4H, m), 1.83 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.50 (4H, m).

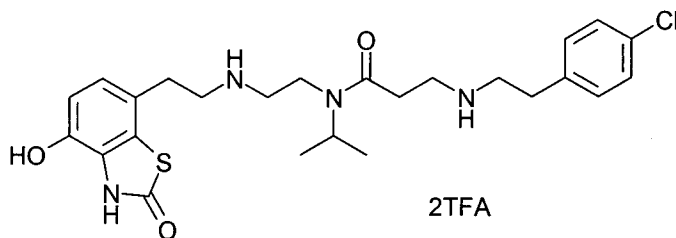
15

MS (Multimodo +) 497 [(sal-M)+H] $^+$

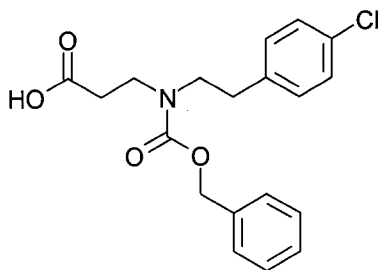
Ejemplo 3

Sal del ácido *N*³-[2-(4-clorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-isopropil- β -alaninamida bis-trifluoroacético

20



i) *N*-[(Benciloxi)carbonil]-*N*-[2-(4-clorofenil)etil]- β -alanina



4-clorofenetilamina (3.11 g) fue disuelta en etanol (25 ml) y *tert*-butil acrilato (2.56 g) fue
añadido, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Los solventes
fueron eliminados al vacío. El residuo fue disuelto en etil acetato (30ml), y base de Hunig
5 (5.17 g, 6.97 ml) fue añadida. La mezcla fue enfriada en un baño de hielo/agua, tratada con
bencil cloroformato (4.26 g, 3.52 ml) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente
durante 4 h. La reacción fue diluida con más etil acetato y lavada minuciosamente con HCl
dil. y luego con agua, secada (MgSO₄ anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue
purificado por cromatografía flash en sílice usando isohexano:etil acetato (6:1) como
10 eluyente. El material resultante fue disuelto en diclorometano (30 ml), ácido trifluoroacético
(25 ml) fue añadido, y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Tolueno
fue añadido a la mezcla y los solventes fueron eliminados al vacío. El residuo fue
azeotropizado con tolueno para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (5.5
g).

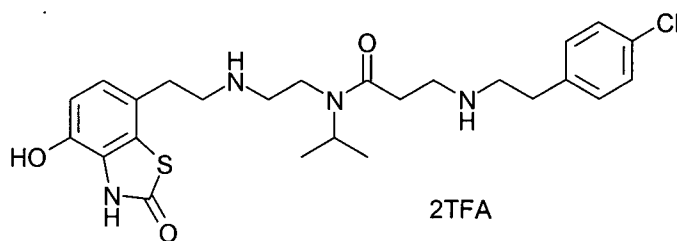
15

¹H NMR δ_(CDCl₃) 8.96 (1H, s), 7.52–6.93 (9H, m), 5.11 (2H, d), 3.61–3.36 (4H, m), 2.94–
2.70 (2H, m), 2.60 (2H, d).

MS (Multimodo +) 362 [M+H]⁺

20

ii) Sal del ácido *N*³-[2-(4-clorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-
benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-isopropil-β-alaninamida bis-trifluoroacético



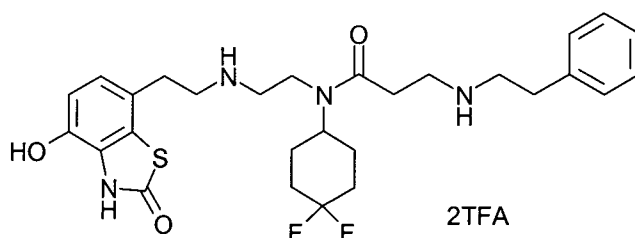
El ácido como se preparó en el ejemplo 3 paso i) (0.2 g), la amina preparada en el ejemplo
1 paso iii) (0.215 g), y *N,N*-diisopropiletilamina (0.193 g, 0.26 ml) fueron disueltos en
25 NMP (5 ml), HATU (0.21 g) fue añadido, y la mezcla fue agitada a 50°C durante 20 h. La

reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente, y tratada con 10% amoniaco acuoso (20 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción fue acidificada con HCl 2M, extraída con etil acetato, lavada con agua (x2) y salmuera, secada (Na₂SO₄ anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue disuelto en ácido acético (3 ml), solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (2 ml) fue añadido, y la mezcla fue agitada durante unas 2 h adicionales. Tolueno (30 ml) fue añadido y los solventes eliminados al vacío. El residuo fue azeotropizado con acetonitrilo (30 ml) y tolueno (30 ml), luego purificado por HPLC de fase inversa (5–50% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (115 mg).

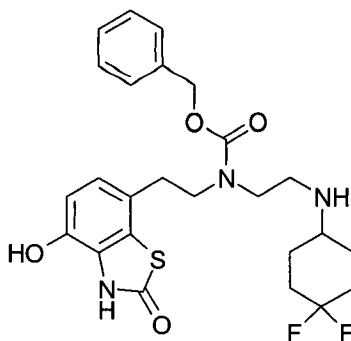
¹H NMR δ (DMSO) 10.21 (1H, s), 7.40 (2H, m), 7.30 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.03 (1H, m), 3.51–3.10 (10H, m), 3.04 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.81 (2H, m), 1.13 (6H, m). MS (Multimodo +) 505 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 4

Sal del ácido *N*-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



i) Bencil {2-[(4,4-difluorociclohexil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

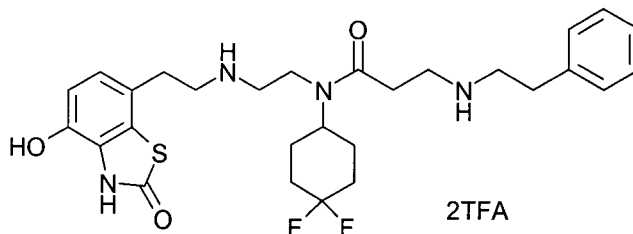


El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando 4,4-difluorociclohexilamina.

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.41–7.25 (5H, m), 6.72 (2H, m), 5.04 (2H, m), 3.47–3.13 (5H, m), 2.75–2.51 (4H, m), 2.08–1.60 (6H, m), 1.48–1.22 (2H, m).

MS (APCI +) 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ii) Sal del ácido *N*-(4,4-difluorociclohexil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletíl)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



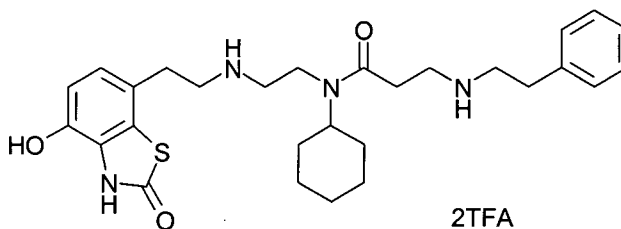
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 3 usando la amina preparada en el ejemplo 4 paso i) y el ácido preparado en el ejemplo 1 paso iv).

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 10.21 (1H, s), 8.70 (4H, m), 7.34 (2H, m), 7.26 (3H, m), 6.86 (1H, m), 6.76 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.35 (4H, m), 3.21 (4H, m), 3.13 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.76 (2H, m).

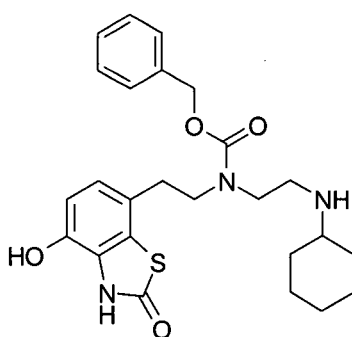
MS (Multimodo +) 547 $[(\text{sal}-\text{M})+\text{H}]^+$

Ejemplo 5

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletíl)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



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

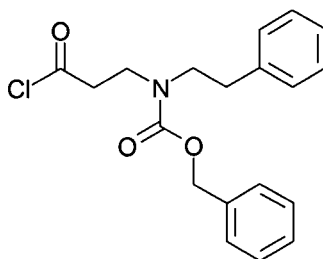


El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando ciclohexilamina.

5 ^1H NMR 90°C δ (DMSO) 7.40–7.50 (m, 5H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.29 (m, 4H).

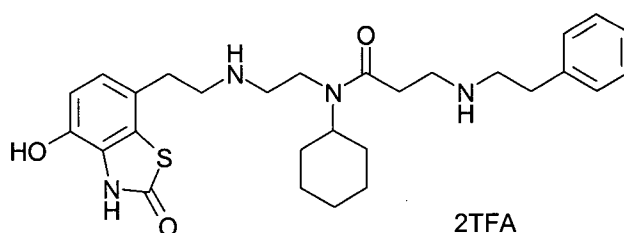
MS (APCI +) 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 ii) Bencil (3-cloro-3-oxopropil)(2-feniletil)carbamato



El ácido preparado en el ejemplo 1 paso iv) (654 mg) fue disuelto en diclorometano (4 ml) y oxalil cloruro (0.18 g, 0.26 ml) fue añadido, seguido por 2 gotas de DMF, lo que provocó efervescencia. La mezcla fue agitada hasta que la efervescencia cesó, luego todos los
15 solventes fueron minuciosamente eliminados por evaporación para dar el compuesto del subtítulo. El residuo fue disuelto en diclorometano para preparar una solución 0.5M, y el material fue almacenado como la solución.

20 iii) Sal del ácido N-ciclohexil-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-N³-(2-feniletil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



La amina preparada en el ejemplo 5 paso i) (0.15 g) fue disuelta en DMF (1 ml) y trietilamina (94 mg, 0.13 ml) fue añadida, seguido por una adición en forma de gotas de una solución 0.5M del cloruro ácido en diclorometano como fue preparado en el ejemplo 5

5 paso ii) (1.3 ml), y la mezcla fue agitada durante 1 h. La mezcla de reacción fue particionada entre agua y diclorometano. Los extractos orgánicos fueron combinados, concentrados, lavados con agua, secados (Na_2SO_4 anhidro), filtrados y evaporados. El residuo fue disuelto en diclorometano (2.5 ml), solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (2.5 ml) fue añadida, y la mezcla fue agitada durante unas 40 h

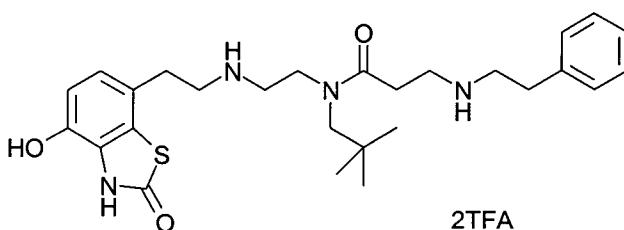
10 adicionales. Tolueno (5 ml) fue añadido y los solventes eliminados al vacío. El residuo fue azeotropizado con tolueno (x3), luego purificado por HPLC de fase inversa (5–50% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).

15 ^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.17 (1H, s), 8.99–8.51 (4H, m), 7.36–7.24 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.76 (1H, d), 3.53–3.41 (2H, m), 3.27–3.08 (7H, m), 3.05–2.90 (4H, m), 2.87–2.77 (4H, m), 1.83–1.20 (9H, m), 1.16–1.00 (1H, m).

MS (Multimodo +) 511 $[(\text{sal-M})+\text{H}]^+$

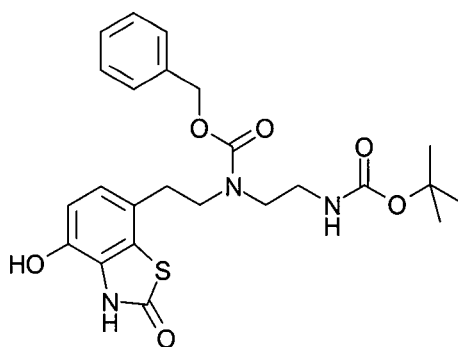
20 Ejemplo 6

Sal del ácido *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletíl)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



i) Bencil {2-(tert-butoxicarbonilamino)etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

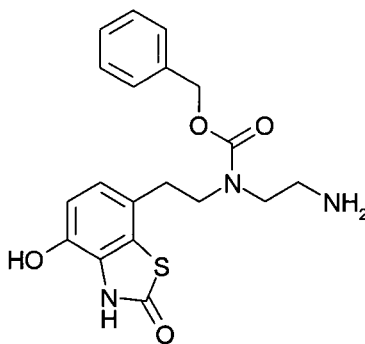
25



7-(2-Aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona hidrobromuro (3.66 g) fue suspendido en una mezcla de THF (50 ml) y agua (25 ml). Hidrógeno carbonato de sodio (1.06 g) fue añadido y la mezcla agitada durante 15 min. Ácido acético (1.44 ml) fue
 5 añadido, seguido por una solución de *tert*-butil (2-oxoetil)carbamato (2.0 g) en THF (10 ml), y la mezcla agitada durante unos 30 min adicionales. Cianoborohidruro de sodio (1.58 g) fue añadido y la solución agitada durante unas 18 h adicionales. Etil acetato (100 ml) y una solución de hidrógeno carbonato de sodio (3.17 g) en agua (50 ml) fueron añadidos, la
 10 mezcla fue agitada vigorosamente, bencil cloroformato (709 μ l) fue añadido, y la mezcla agitada durante 15 min. Una segunda porción de bencil cloroformato (170 μ l) fue añadida y la mezcla agitada durante unos 30 min adicionales. La mezcla de reacción fue extraída con etil acetato (x2) y filtrada a través de celita. Los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con agua, secados (Na_2SO_4 anhidro), filtrados y evaporados. El material resultante fue purificado por cromatografía flash en sílice usando isohexano:etil
 15 acetato (50:50, 25:75, 100%) como eluyente para dar el compuesto del subtítulo (2.94 g).

MS (APCI +) 388 [(M-BOC)+H]⁺

ii) Bencil (2-aminoetil)[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-
 20 il)etil]carbamato



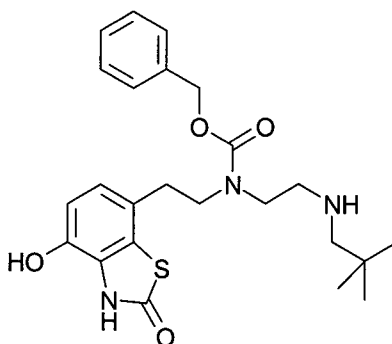
El ejemplo 6 paso i) (5.54 g) fue disuelto en metanol (125 ml), HCl 4M en dioxano (30 ml) fue añadido, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h. Los solventes fueron eliminados al vacío y el residuo fue particionado entre HCl acuoso 2M y etil acetato. La fase acuosa fue lavada con más etil acetato antes de ser basificada con

5 hidrógeno carbonato de sodio, luego extraída con etil acetato (x3). Los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con agua, secados (Na₂SO₄ anhidro), filtrados y evaporados para dar el compuesto del subtítulo (1.07 g).

MS (APCI +) 388 [M+H]⁺

10

iii) Bencil {2-[(2,2-dimetilpropil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El ejemplo 6 paso ii) (100 mg) fue añadido a una solución de pivalaldehído (22 mg) en una

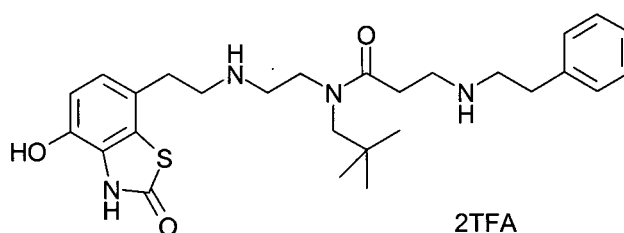
15 mezcla de THF (5 ml) y agua (3 ml), y la mezcla fue agitada durante 1 h.

Cianoborohidruro de sodio (16 mg) y ácido acético (15 ul) fueron añadidos y la reacción agitada durante unas 18 h adicionales. La reacción fue apagada con NaHCO₃ acuoso saturado, y extraída con etil acetato (x3). Los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con agua, secados (Na₂SO₄ anhidro), filtrados y evaporados. El residuo fue

20 purificado por cromatografía flash en sílice usando 5%, luego 10% metanol en diclorometano como eluyente para dar el compuesto del subtítulo (77 mg).

MS (APCI +) 458 [M+H]⁺

25 iv) Sal del ácido *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético

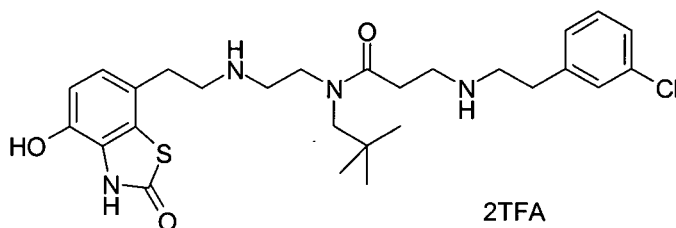


El ejemplo 6 paso iii) (77 mg) fue disuelto en diclorometano (10 ml), clorotrimetilsilano (85 ul) fue añadido, seguido por trietilamina (94 ul), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Una solución del cloruro ácido como fue preparada en el ejemplo 5
 5 paso ii) (69 mg) en diclorometano (337 ul) fue añadida y la mezcla fue agitada durante 1 h adicional. Los solventes fueron eliminados al vacío, el residuo fue redissuelto en diclorometano (1 ml), solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (1 ml) fue añadida, y la mezcla fue agitada durante 3 h. Tolueno fue añadido a la reacción y todos los solventes fueron eliminados al vacío. El residuo fue azeotropizado con tolueno (x2), luego
 10 acetonitrilo (x2) antes de ser purificado por HPLC de fase inversa (15–60% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título (47 mg).

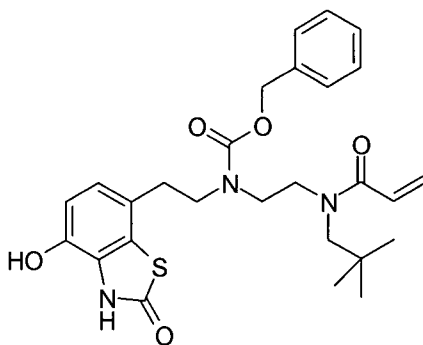
^1H NMR δ (DMSO) 11.77–11.71 (1H, m), 10.17–10.13 (1H, m), 8.87–8.78 (1H, m), 8.69–8.49 (3H, m), 7.37–7.31 (2H, m), 7.29–7.23 (3H, m), 6.88–6.84 (1H, m), 6.78–6.74 (1H, m),
 15 3.60 (2H, t), 3.25–3.07 (10H, m), 2.93 (2H, t), 2.86–2.76 (4H, m), 0.97–0.87 (9H, m).
 MS (Multimodo +) 499 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 7

Sal del ácido N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N -(2,2-dimetilpropil)- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-
 20 oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-
 trifluoroacético



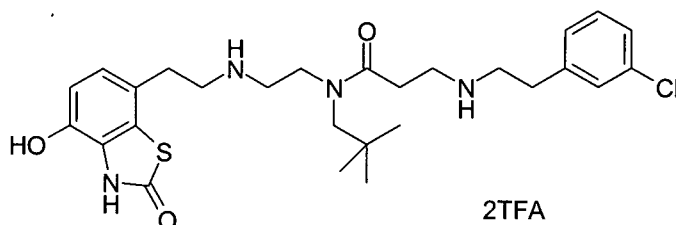
i) Bencil {2-[acriloil(2,2-dimetilpropil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-
 25 benzotiazol-7-il)etil]carbamato



La amina como se preparó en el ejemplo 6 paso iii) (1.57 g) fue disuelta en diclorometano (20 ml), clorotrimetilsilano (1.29 ml) y trietilamina (1.91 ml) fueron añadidos, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla fue enfriada hasta 0°C, acrilol
 5 cloruro (336 ul) añadido, y la mezcla fue agitada, calentando hasta la temperatura ambiente, durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado, luego con agua, secada (Na₂SO₄ anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando etil acetato (30, 50, 70, 100%) en isohexano como eluente para dar el compuesto del subtítulo (1.1 g).

¹H NMR 90°C δ_(DMSO) 7.39–7.28 (5H, m), 6.76–6.57 (3H, m), 6.04 (1H, d), 5.56–5.47 (1H, m), 5.05 (2H, s), 3.48–3.34 (4H, m), 3.26–3.09 (4H, m), 2.70 (2H, t), 0.83 (9H, s).
 MS (APCI +) 512 [M+H]⁺

ii) Sal del ácido N³-[2-(3-clorofenil)etil]-N-(2,2-dimetilpropil)-N-(2-{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



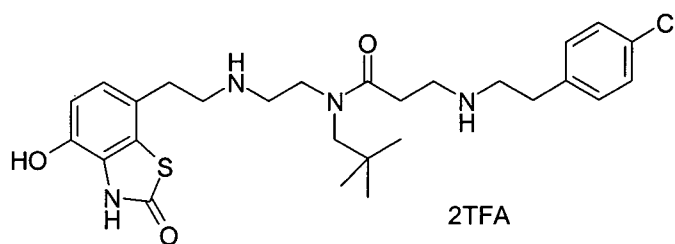
Ejemplo 7 paso i) (110 mg) fue disuelto en etanol (1.5 ml), 3-clorofenetilamina (101 mg, 90 ul) fue añadido y la mezcla fue agitada a 50°C durante 18 h. Los solventes fueron
 20 eliminados al vacío y el residuo fue redisoluto en diclorometano (0.5 ml). Esta solución fue enfriada en un baño de hielo/agua, solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (0.5 ml) fue añadida, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Tolueno (1 ml) fue añadido a la reacción y todos los solventes fueron eliminados al vacío.

El residuo fue azeotropizado con tolueno, luego etanol (x2) antes de ser purificado por HPLC de fase inversa (5–45% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título (62 mg).

- 5 $^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.76–11.72 (1H, m), 10.16–10.12 (1H, m), 8.84–8.76 (1H, m), 8.68–8.48 (3H, m), 7.40–7.31 (3H, m), 7.27–7.22 (1H, m), 6.88–6.83 (1H, m), 6.77–6.73 (1H, m), 3.59 (2H, t), 3.28–3.07 (10H, m), 2.95 (2H, t), 2.87–2.75 (4H, m), 0.98–0.87 (9H, m).
MS (Multimodo +) 533 [(sal-M)+H]⁺

10 **Ejemplo 8**

Sal del ácido N^3 –[2–(4–clorofenil)etil]– N –(2,2–dimetilpropil)– N –(2–{[2–(4–hidroxi–2–oxo–2,3–dihidro–1,3–benzotiazol–7–il)etil]amino}etil)– β –alaninamida bis–trifluoroacético

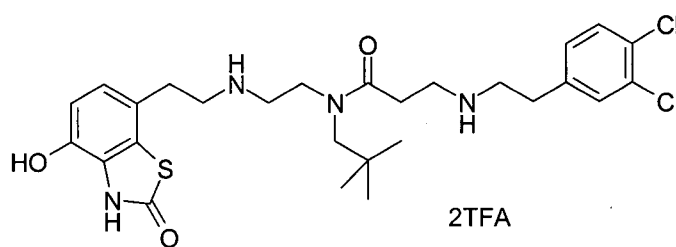


- 15 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 usando 4–clorofenetilamina en el paso ii).

- $^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.74 (1H, s), 10.16–10.11 (1H, m), 8.79 (1H, s), 8.67–8.44 (3H, m), 7.43–7.37 (2H, m), 7.33–7.27 (2H, m), 6.87–6.83 (1H, m), 6.77–6.73 (1H, m), 3.63–3.56 (2H, m), 3.25–3.06 (10H, m), 2.96–2.89 (2H, m), 2.86–2.74 (4H, m), 0.97–0.87 (9H, m).
20 MS (Multimodo +) 533 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 9

- Sal del ácido N^3 –[2–(3,4–diclorofenil)etil]– N –(2,2–dimetilpropil)– N –(2–{[2–(4–hidroxi–2–oxo–2,3–dihidro–1,3–benzotiazol–7–il)etil]amino}etil)– β –alaninamida bis–trifluoroacético**
- 25



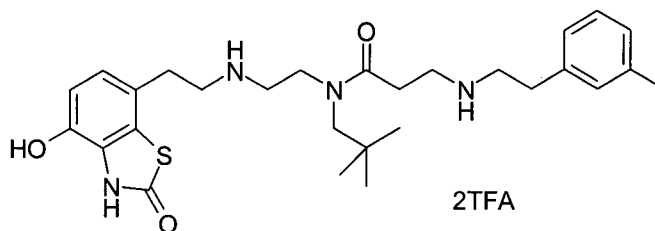
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 usando 3,4-diclorofenetilamina en el paso ii).

¹H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.17–10.13 (1H, m), 8.86 (1H, s), 8.72–8.49 (3H, m), 7.63–7.57 (2H, m), 7.31–7.26 (1H, m), 6.86 (1H, dd), 6.76 (1H, dd), 3.59 (2H, t), 3.28–3.07 (10H, m), 2.95 (2H, t), 2.86–2.75 (4H, m), 0.97–0.87 (9H, m).

MS (Multimodo +) 567 [(sal-M)+H]⁺

10 Ejemplo 10

Sal del ácido *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



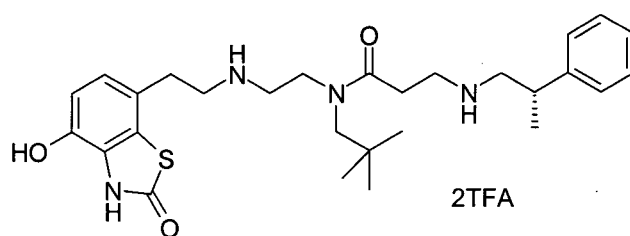
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 usando 3-metilfenetilamina en el paso ii).

¹H NMR δ (DMSO) 11.75 (1H, s), 10.16–10.12 (1H, m), 8.80 (1H, s), 8.68–8.44 (3H, m), 7.25–7.19 (1H, m), 7.09–7.02 (3H, m), 6.86 (1H, dd), 6.75 (1H, dd), 3.62–3.57 (2H, m), 3.23–3.07 (10H, m), 2.92–2.75 (6H, m), 2.29 (3H, s), 0.97–0.87 (9H, m).

MS (Multimodo +) 513.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 11

Sal del ácido *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[(2*S*)-2-fenilpropil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



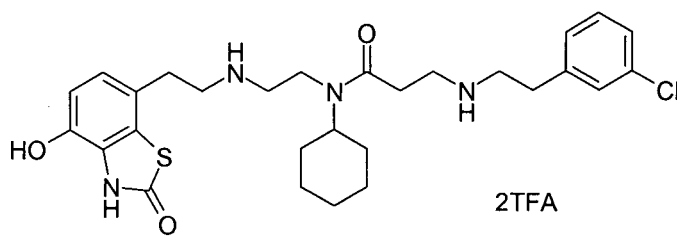
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 usando (2*S*)-2-fenilpropilamina en el paso ii).

- 5 ^1H NMR δ (DMSO) 11.74 (1H, s), 10.16–10.12 (1H, m), 8.80 (1H, s), 8.67–8.18 (3H, m), 7.39–7.24 (5H, m), 6.85 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 3.57 (2H, t), 3.24–3.05 (11H, m), 2.85–2.73 (4H, m), 1.29–1.24 (3H, m), 0.96–0.85 (9H, m).

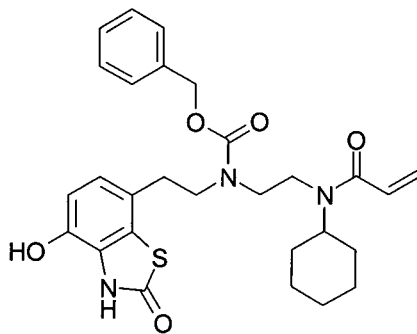
MS (Multimodo +) 513.2 [(sal-M)+H]⁺

10 Ejemplo 12

Sal del ácido *N*³-[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



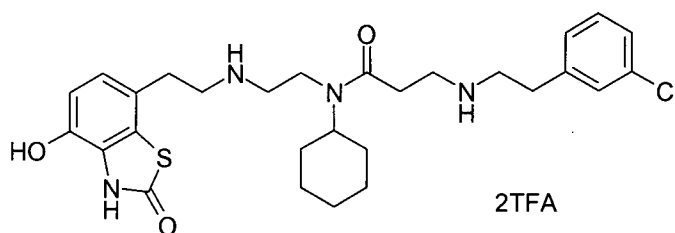
- i) Bencil {2-[acriloil(ciclohexil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



La amina preparada en el ejemplo 5 paso i) fue reaccionada con acriloil cloruro usando el método del ejemplo 7 paso i) para dar el compuesto del subtítulo.

- 20 MS (APCI +) 524 [M+H]⁺

ii) Sal del ácido *N*³-[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



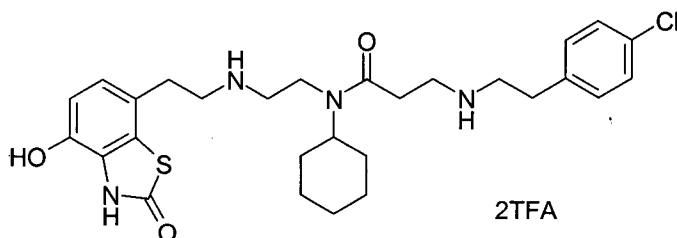
La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 12 paso i) (150 mg) fue disuelta en etanol
5 (1 ml), 3-clorofenetilamina (90 mg, 80 ul) fue añadida, y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante el fin de semana. Los solventes fueron eliminados al vacío, el residuo fue redissuelto en diclorometano (0.5 ml), solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (0.5 ml) fue añadida, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Tolueno (1 ml) fue añadido a la reacción y todos los solventes fueron eliminados al vacío.
10 El residuo fue azeotropizado con tolueno, luego etanol (x2) antes de ser purificado por HPLC de fase inversa (5–40% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título (75 mg).

¹H NMR δ (DMSO) 11.75 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.71–8.47 (4H, m), 7.40–7.31 (3H, m),
15 7.28–7.22 (1H, m), 6.88–6.84 (1H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 3.58–3.44 (3H, m), 3.30–3.10 (6H, m), 3.04–2.91 (4H, m), 2.86–2.76 (4H, m), 1.82–1.22 (10H, m).

MS (Multimodo +) 545 [(sal-M)+H]⁺

20 Ejemplo 13

Sal del ácido *N*³-[2-(4-clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 12 usando 4-
25 clorofenetilamina en el paso ii).

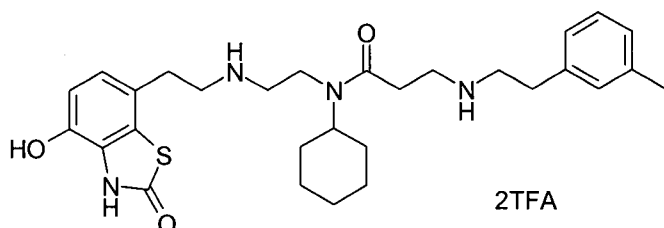
^1H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.13 (1H, s), 8.87–8.43 (4H, m), 7.41 (2H, d), 7.31 (2H, d), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.53–3.41 (2H, m), 3.27–3.10 (7H, m), 3.04–2.89 (4H, m), 2.85–2.75 (4H, m), 1.81–1.22 (10H, m).

MS (Multimodo +) 545 [(sal-M)+H] $^+$

5

Ejemplo 14

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



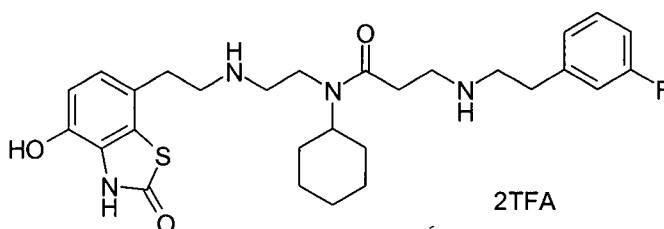
- 10 La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 12 paso i) fue reaccionada con 3-metilfenetilamina usando el método del ejemplo 7 paso ii). La mezcla de reacción fue purificada usando un cartucho SCX antes de la desprotección con bromuro de hidrógeno, para dar el compuesto del título.

- 15 ^1H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.16 (1H, s), 8.95–8.49 (4H, m), 7.28–7.19 (1H, m), 7.10–7.02 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.52–3.45 (4H, m), 3.25–3.10 (6H, m), 3.05–2.96 (1H, m), 2.93–2.76 (6H, m), 2.29 (3H, s), 1.82–1.02 (10H, m).

MS (Multimodo +) 525 [(sal-M)+H] $^+$

20 Ejemplo 15

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



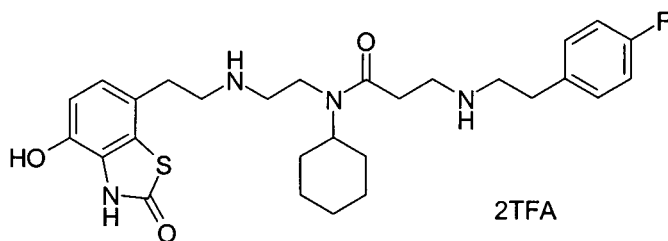
- 25 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando 3-fluorofenetilamina.

La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 12 paso i) (1 ml de una solución 0.33M en etanol) fue tratada con 3-fluorofenetilamina (97 μ l) y la mezcla fue agitada a 50°C durante 18 h. El producto fue purificado por cromatografía SCX eluyendo con amoníaco 1N en metanol. Los solventes fueron eliminados al vacío y el residuo fue redissuelto en
5 diclorometano (0.5 ml). Esta solución fue enfriada en un baño de hielo/agua, solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (0.5 ml) fue añadida, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Tolueno (1 ml) fue añadido a la reacción y todos los solventes fueron eliminados al vacío. El residuo fue azeotropizado con tolueno, luego etanol (x2) antes de ser purificado por HPLC de fase inversa (5–40% acetonitrilo en TFA acuoso). El residuo fue triturado con dietil éter para dar el compuesto del título como un
10 sólido blanco (30 mg).

^1H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.13 (1H, s), 8.84–8.48 (4H, m), 7.43–7.34 (1H, m), 7.18–7.08 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.59–3.45 (4H, m), 3.30–3.10 (5H, m),
15 3.03–2.93 (4H, m), 2.85–2.77 (4H, m), 1.81–1.03 (10H, m).
MS (Multimodo +) 529 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 16

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N* ^{3} -[2-(4-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
20 dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

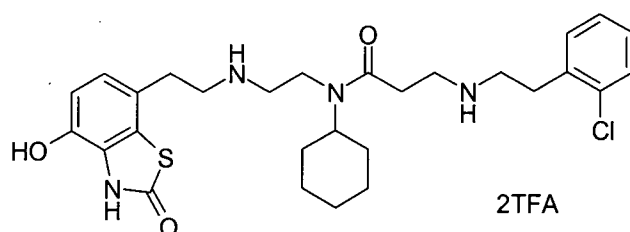


El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando 4-fluorofenetilamina.

^1H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.15 (1H, s), 8.93–8.45 (4H, m), 7.35–7.14 (4H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.58–3.44 (4H, m), 3.26–3.11 (5H, m), 3.04–2.89 (4H, m), 2.86–2.77 (4H, m), 1.82–1.03 (10H, m).
MS (Multimodo +) 529 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 17

Sal del ácido *N*³-[2-(2-clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



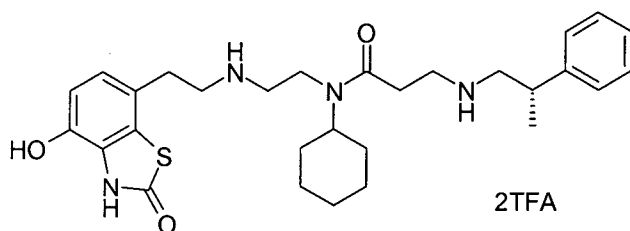
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando 2-clorofenetilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.15 (1H, s), 8.90–8.60 (4H, m), 7.47 (1H, dd), 7.42–7.39 (1H, m), 7.37–7.29 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.60–3.44 (4H, m), 3.27–2.96 (9H, m), 2.88–2.76 (4H, m), 1.82–1.03 (10H, m).

MS (Multimodo +) 545 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 18

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[(2*S*)-2-fenilpropil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



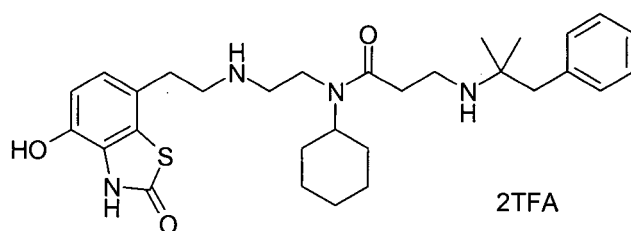
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando (2*S*)-2-fenilpropilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.15 (1H, s), 8.61–8.19 (4H, m), 7.39–7.23 (5H, m), 6.85 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.46 (4H, m), 3.26–3.09 (6H, m), 2.98 (2H, m), 2.83–2.76 (4H, m), 1.82–1.04 (10H, m), 1.28 (3H, d).

MS (Multimodo +) 525 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 19

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*³-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



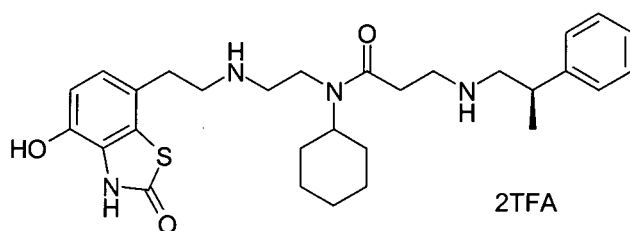
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando 1,1-dimetil-2-feniletilamina hidrocioruro, y con la adición de 1 equivalente de trietilamina.

- 5 $^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.13 (1H, s), 8.89–8.35 (4H, m), 7.37–7.22 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.58–3.47 (3H, m), 3.29–3.11 (4H, m), 3.05–2.93 (4H, m), 2.87–2.78 (4H, m), 1.82–1.05 (10H, m), 1.21 (6H, s).

MS (Multimodo +) 539 [(sal-M)+H]⁺

10 Ejemplo 20

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2*R*)-2-fenilpropil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



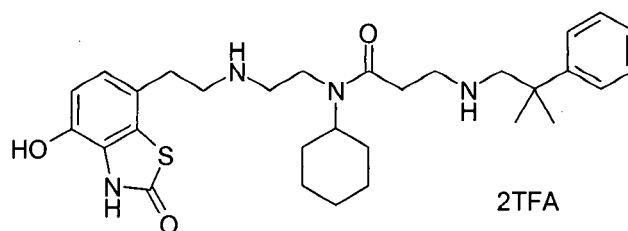
- 15 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando (2*R*)-2-fenilpropilamina.

- $^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.15 (1H, s), 8.89–7.93 (4H, m), 7.39–7.23 (5H, m), 6.85 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.36–3.48 (4H, m), 3.26–3.09 (6H, m), 3.02–2.94 (2H, m), 2.83–2.76 (4H, m), 1.82–1.04 (10H, m), 1.28 (3H, d).

- 20 MS (Multimodo +) 525 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 21

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-metil-2-fenilpropil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético

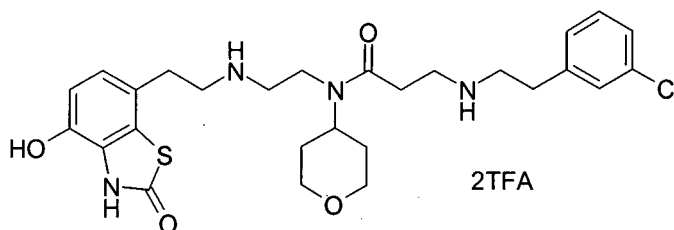


El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando 2-metil-2-fenilpropilamina.

- 5 $^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.74 (1H, s), 10.16 (1H, s), 8.63 (2H, s), 8.02 (2H, s), 7.47–7.43 (2H, m), 7.37 (2H, t), 7.29–7.24 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.76 (1H, d), 3.53–3.26 (5H, m), 3.18–3.08 (4H, m), 3.01–2.93 (2H, m), 2.85–2.75 (4H, m), 1.81–1.01 (10H, m), 1.38 (6H, s).
MS (Multimodo +) 539 [(sal-M)+H]⁺

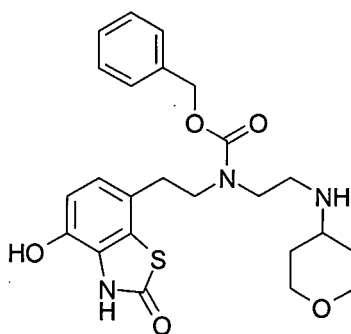
10 Ejemplo 22

Sal del ácido *N*³-[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



15

- i) Bencil [2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil][2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)etil]carbamato

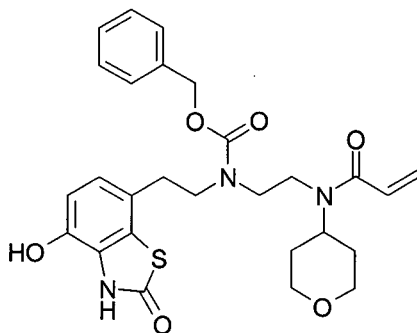


- 20 El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando 4-aminotetrahidropirano. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando

7N amoníaco metanólico:etanol:etil acetato (10:15:75), luego (10:40:50) como eluente para dar el compuesto del subtítulo como un sólido naranja.

MS (Multimodo +) 472.3 [M+H]⁺

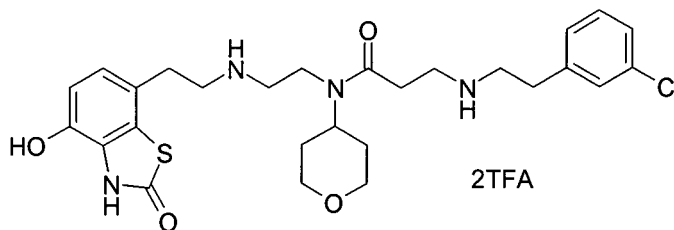
ii) Bencil {2-[acriloil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



La amina preparada en el ejemplo 22 paso i) fue reaccionada con acriloil cloruro usando el método del ejemplo 7 paso i) usando 4 equivalentes de clorotrimetilsilano y 5 equivalentes de trietilamina, para dar una mezcla de material monoacilado y diacilado (1:2). La mezcla fue usada sin ninguna purificación adicional.

MS (Multimodo +) 526 [M+H]⁺

iii) Sal del ácido *N*³-[2-(4-clorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 22 paso ii) fue reaccionada con 3-clorofenetilamina usando el método del ejemplo 12 paso ii) usando 3 equivalentes de la 3-clorofenetilamina. El residuo fue disuelto en ácido acético en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno para dar el compuesto del título.

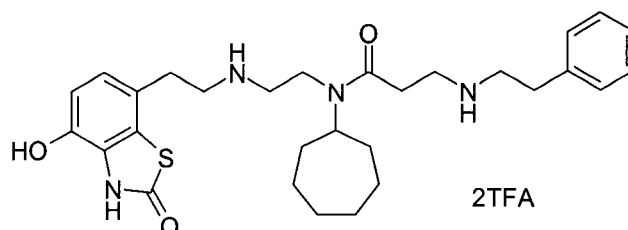
^1H NMR 90°C $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.39–7.28 (3H, m), 7.23 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, dd), 3.96–3.80 (3H, m), 3.51 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.27–3.14 (6H, m), 3.07–2.96 (4H, m), 2.88–2.81 (4H, m), 1.78 (2H, d), 1.62 (2H, s).

MS (Multimodo +) 547 [(sal-M)+H] $^+$

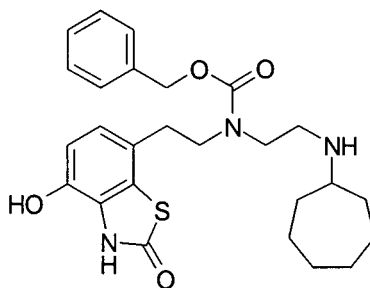
5

Ejemplo 23

Sal del ácido *N*-cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



- 10 i) Bencil [2-(cicloheptilamino)etil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



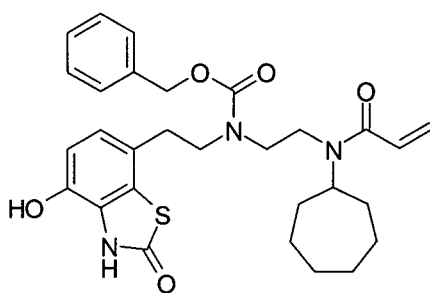
El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando cicloheptilamina. El producto fue purificado por adsorción luego elución de un cartucho SCX.

15

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.36–7.29 (5H, m), 6.74 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.05 (2H, s), 3.44 (2H, t), 3.19 (2H, t), 2.71 (2H, t), 2.60 (2H, t), 2.58–2.53 (1H, m), 1.72–1.66 (2H, m), 1.60–1.43 (6H, m), 1.35–1.23 (4H, m).

- 20 MS (APCI +) 484 [M+H] $^+$

ii) Bencil {2-[acriloil(cicloheptil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



La amina preparada en el ejemplo 23 paso i) fue reaccionada con acrilil cloruro usando el método del ejemplo 7 paso i) usando 4 equivalentes de clorotrimetilsilano y 5 equivalentes de trietilamina para dar el compuesto del subtítulo como una espuma amarilla pálida.

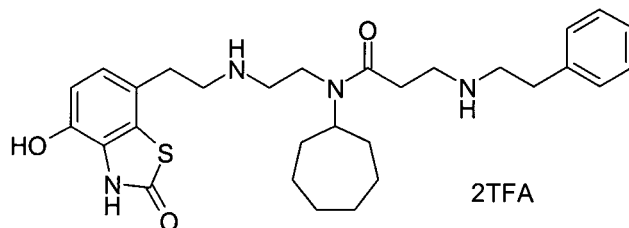
5

^1H NMR 90°C $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.38–7.30 (5H, m), 6.74 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.65–6.52 (1H, m), 6.01 (1H, d), 5.53–5.49 (1H, m), 5.07 (2H, s), 3.44 (1H, t), 2.72 (1H, t), 1.63–1.34 (12H, m) (7H restante oscurecido).

MS (APCI +) 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

iii) Sal del ácido *N*-cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 23 paso ii) fue reaccionada con fenetilamina usando el método del ejemplo 12 paso ii), pero usando 3 equivalentes de fenetilamina. La reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche, luego calentada a 50°C durante 4 h, antes de la desprotección con bromuro de hidrógeno, para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

15

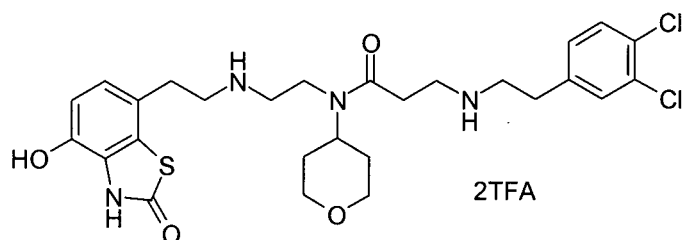
^1H NMR 90°C $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.35–7.23 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.74–3.65 (1H, m), 3.48 (2H, t), 3.26–2.82 (14H, m), 1.78–1.46 (12H, m).

20

MS (Multimodo +) 525.2 $[(\text{sal-M})+\text{H}]^+$

Ejemplo 24

Sal del ácido N^3 -[2-(3,4-diclorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



5

La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 22 paso ii) fue reaccionada con 3, 4-diclorofenetilamina usando el método del Ejemplo 7 paso ii). La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (2 ml), y purificada por cromatografía flash en sílice usando 7*N* amoníaco metanólico:etanol:etil acetato (10:40:50) como eluyente. El residuo fue disuelto en ácido acético en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno para dar el compuesto del título.

10

^1H NMR 90°C $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.57–7.54 (2H, m), 7.27 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.93 (2H, d), 3.84 (1H, s), 3.51 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.27–3.15 (6H, m), 3.04 (2H, s), 2.98 (2H, t), 2.87–2.82 (4H, m), 1.77 (2H, d), 1.62 (2H, s).

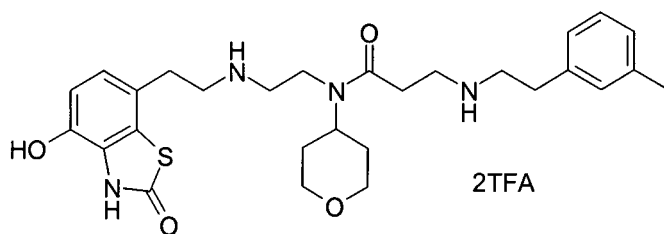
15

MS (Multimodo +) 581.1 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 25

Sal del ácido N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- N -(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

20



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 24 usando 3.18 equivalentes de 3-metilfenetilamina.

25

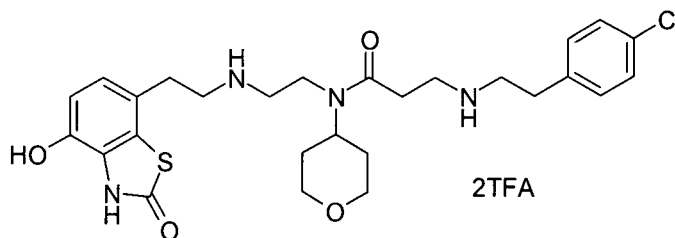
^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.20 (1H, t), 7.08–7.03 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.95–3.91 (2H, m), 3.85 (1H, s), 3.52 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.24–2.82 (14H, m), 2.29 (3H, s), 1.77 (2H, d), 1.62 (2H, s).

MS (Multimodo +) 527.2 [(sal-M)+H] $^+$

5

Ejemplo 26

Sal del ácido N^3 -[2-(4-clorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(tetrahidro-2H-piran-4-il)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



10

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 24 usando 3.78 equivalentes de 4-clorofenetilamina.

^1H NMR 90°C $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.37 (2H, d), 7.29 (2H, d), 6.85 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.95–3.91 (2H, m), 3.84 (1H, s), 3.52 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.24–3.14 (6H, m), 3.06–3.02 (2H, m), 2.98–2.94 (2H, m), 2.88–2.82 (4H, m), 1.77 (2H, d), 1.62 (2H, s).

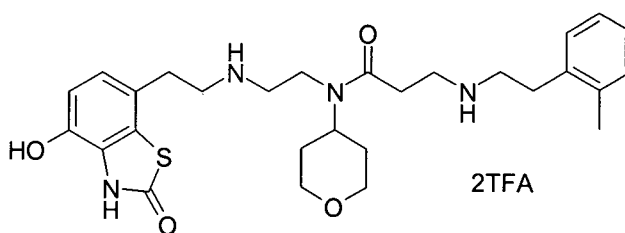
15

MS (Multimodo +) 547.1 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 27

Sal del ácido N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(2-metilfenil)etil]- N -(tetrahidro-2H-piran-4-il)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

20



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 24 usando 3.38 equivalentes de 2-metilfenetilamina.

25

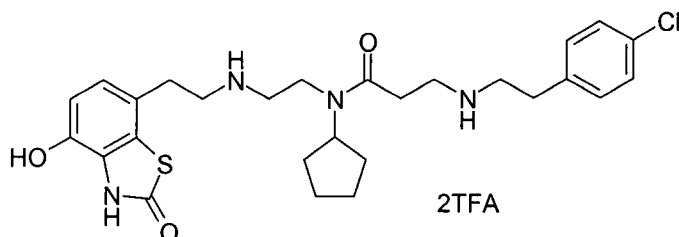
^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.23–7.11 (4H, m), 6.87 (1H, t), 6.76 (1H, t), 3.97–3.82 (3H, m), 3.56–3.51 (2H, m), 3.42–3.14 (8H, m), 3.06 (2H, s), 3.00–2.95 (2H, m), 2.91–2.83 (4H, m), 2.31 (3H, d), 1.78 (2H, s), 1.64 (2H, s).

MS (Multimodo +) 527.2 [(sal-M)+H]⁺

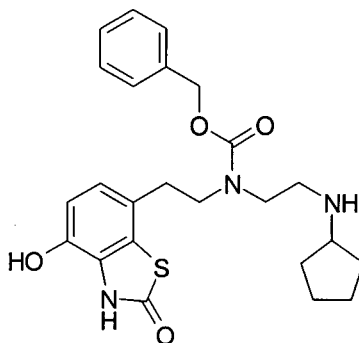
5

Ejemplo 28

Sal del ácido *N*³-[2-(4-clorofenil)etil]-*N*-ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



- 10 i) Bencil [2-(ciclopentilamino)etil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando ciclopentilamina.

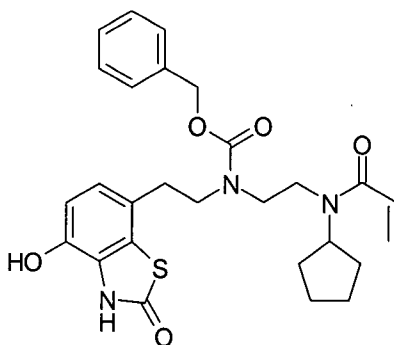
15

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.41–7.25 (5H, m), 6.73 (2H, m), 5.90 (1H, m), 5.04 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.47–2.95 (5H, m), 2.81–2.58 (4H, m), 2.04–1.21 (6H, m).

MS (APCI +) 456 [M+H]⁺

- 20 ii) Bencil {2-[acriloil(ciclopentil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

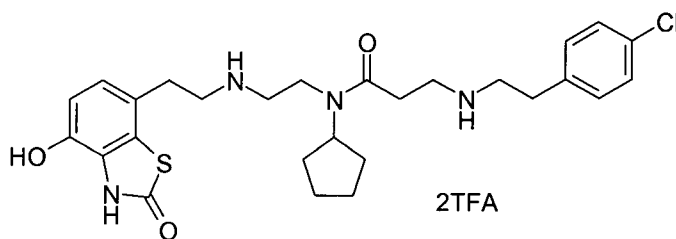
BB



La amina preparada en el ejemplo 28 paso i) (0.88 g) fue disuelta en diclorometano (20 ml), N,N-diisopropiletilamina (1.0 g, 1.35 ml) fue añadida, seguido por clorotrimetilsilano (0.464 g, 0.54 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15 min. Acrilol
 5 cloruro (0.195 g, 0.175 ml) fue añadido, y la mezcla fue agitada durante unas 2 h adicionales. Los solventes fueron eliminados al vacío, y el residuo fue disuelto en THF (10 ml), hidróxido de litio acuoso 1M (5.8 ml) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 3 h. La mezcla de reacción fue acidificada con HCl acuoso 2M, extraída con etil acetato, lavada con agua, luego con salmuera, secada (Na₂SO₄ anhidro), filtrada y
 10 evaporada para dar el compuesto del subtítulo como una goma marrón claro (0.82 g).

¹H NMR δ_(DMSO) 11.62 (1H, m), 9.93 (1H, m), 7.34 (5H, m), 6.72 (3H, m), 5.99 (1H, m), 5.59 (1H, m), 5.04 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.42 (2H, m), 3.25–2.98 (4H, m), 2.67 (2H, m), 1.86–1.09 (8H, m).
 15 MS (APCI +) 510 [M+H]⁺

iii) Sal del ácido N³-[2-(4-clorofenil)etil]-N-(1-etilbutil)-N-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



20 La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 28 paso ii) fue reaccionada con 2 equivalentes de 4-clorofenetilamina usando el método del ejemplo 7 paso ii). El residuo fue disuelto en ácido acético en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno para dar el compuesto del título.

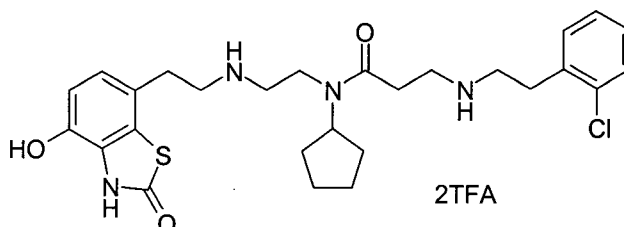
^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 10.15 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.31 (2H, m), 6.86 (1H, m), 6.75 (1H, m), 4.08 (1H, m), 3.43 (2H, t), 3.18 (6H, m), 3.02 (2H, t), 2.92 (2H, t), 2.81 (4H, m), 1.83 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.52 (4H, m).

MS (Multimodo +) 531.2 [(sal-M)+H] $^+$

5

Ejemplo 29

Sal del ácido N^3 -[2-(2-clorofenil)etil]- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



10 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 28 usando 2-clorofenetilamina.

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 10.21 (1H, s), 8.80 (4H, s), 7.47 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.33 (2H, m), 6.86 (1H, m), 6.76 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.22 (4H, m), 3.15 (2H, t), 3.06

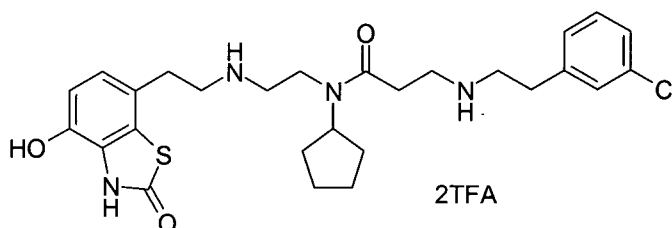
15 (4H, m), 2.84 (4H, m), 1.83 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.52 (4H, m).

MS (Multimodo +) 531.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 30

Sal del ácido N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N -ciclopentil- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

20



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 28 usando 3-clorofenetilamina.

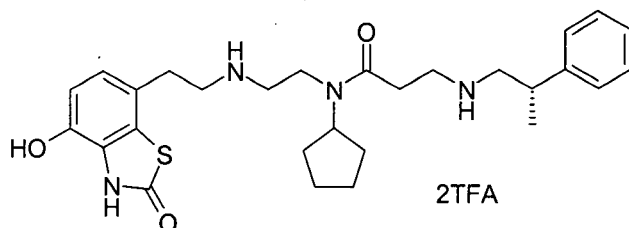
^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 10.17 (1H, s), 7.41–7.31 (3H, m), 7.25 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.75 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.44 (2H, t), 3.25 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.03 (2H, t), 2.95 (2H, t), 2.82 (4H, m), 1.83 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.52 (4H, m).

MS (Multimodo +) 531.2 [(sal-M)+H] $^+$

5

Ejemplo 31

Sal del ácido *N*-ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N* ^{3} -[(2*S*)-2-fenilpropil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



- 10 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 28 usando (2*S*)-2-fenilpropilamina.

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.15 (1H, s), 8.70–8.14 (4H, m), 7.39–7.24 (5H, m), 6.85 (1H, m), 6.75 (1H, m), 4.07 (1H, m), 3.42 (2H, t), 3.22 (2H, t), 3.13 (5H, m), 3.01 (2H, t), 2.80 (4H, m), 1.81 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.51 (4H, m), 1.28 (3H, d).

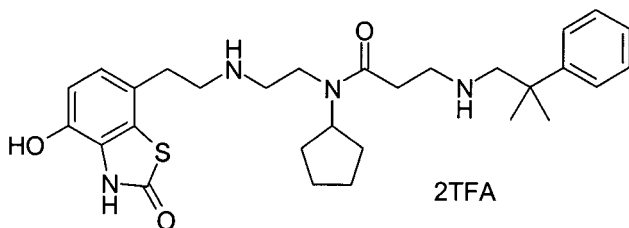
15

MS (Multimodo +) 511.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 32

Sal del ácido *N*-ciclopentil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N* ^{3} -(2-metil-2-fenilpropil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

20



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 28 usando 2-metil-2-fenilpropilamina.

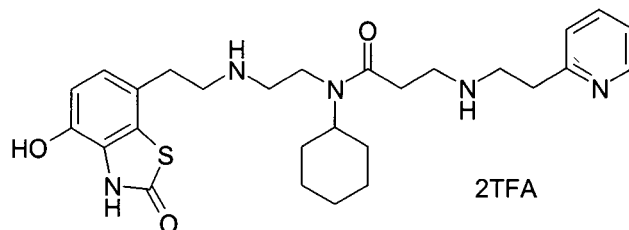
- 25 ^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11.74 (1H, s), 10.13 (1H, s), 8.57 (2H, s), 7.94 (2H, s), 7.45 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.27 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.76 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.40 (4H, m), 3.13

(4H, m), 2.99 (2H, m), 2.80 (4H, m), 1.81 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.51 (4H, m), 1.38 (6H, s).

MS (Multimodo +) 525.2 [(sal-M)+H]⁺

5 Ejemplo 33

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-piridin-2-iletíl)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



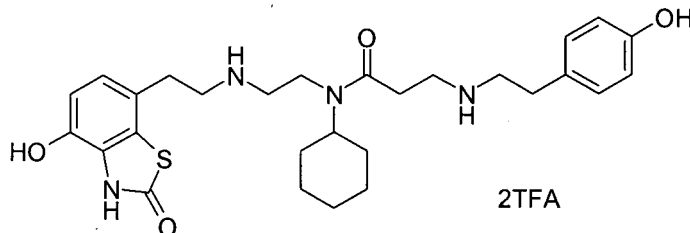
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando 2-piridin-2-iletilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 8.94–8.63 (4H, m), 8.53 (1H, s), 7.83 (1H, t), 7.40 (1H, d), 7.36–7.32 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.59–3.47 (3H, m), 3.26–3.11 (8H, m), 3.06–2.98 (2H, m), 2.87–2.77 (4H, m), 1.82–1.02 (10H, m).

MS (Multimodo +) 512.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 34

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(4-hidroxifenil)etil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



20

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando 4-hidroxifenetilamina.

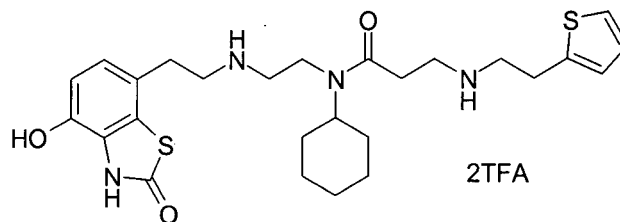
¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.13 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.83–8.40 (4H, m), 7.05 (2H, d), 6.86 (1H, d), 6.76 (1H, d), 6.72 (2H, d), 3.58–3.45 (3H, m), 3.20–3.10 (6H, m), 3.04–2.96 (2H, m), 2.83–2.78 (6H, m), 1.82–1.04 (10H, m).

25

MS (Multimodo +) 527.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 35

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(2-tienil)etil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



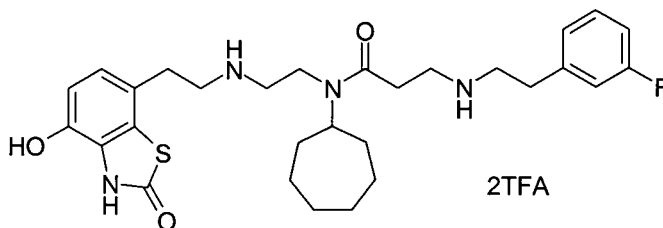
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 14 usando 2-(2-tienil)etilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.18–10.13 (1H, m), 8.88–8.55 (4H, m), 7.42 (1H, dd), 7.01–6.98 (2H, m), 6.88–6.85 (1H, m), 6.77–6.74 (1H, m), 3.58–3.46 (3H, m), 3.29–3.12 (8H, m), 3.03–2.97 (2H, m), 2.85–2.78 (4H, m), 1.81–1.04 (10H, m).

MS (Multimodo +) 517.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 36

Sal del ácido *N*-cicloheptil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



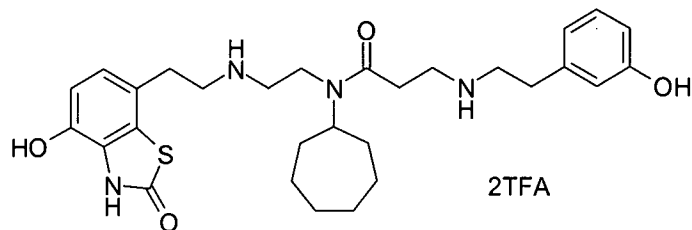
La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 23 paso ii) fue reaccionada con 3-fluorofenetilamina usando el método del ejemplo 7 paso ii) para dar el compuesto del título.

¹H NMR 90°C δ_(DMSO) 7.39–7.33 (1H, m), 7.12–7.02 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.73–3.66 (1H, m), 3.52–3.47 (2H, m), 3.28–2.74 (14H, m), 1.75–1.45 (12H, m).

MS (Multimodo +) 543.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 37

Sal del ácido *N*-cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-hidroxifenil)etil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



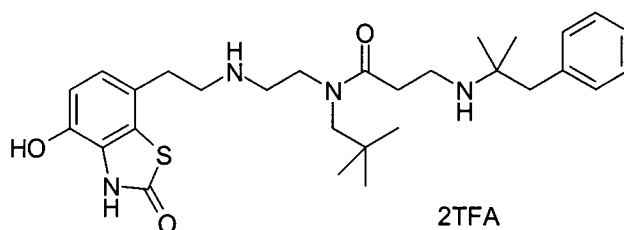
- 5 La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 23 paso ii) fue reaccionada con 3-hidroxifenetilamina hidrocloreuro usando el método del ejemplo 7 paso ii), pero añadiendo 3 equivalentes de trietilamina a la mezcla de reacción, para dar el compuesto del título.

¹H NMR 90°C δ_(DMSO) 7.10 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.68–6.65 (3H, m), 3.73–3.67 (1H, m), 3.51–3.48 (2H, m), 3.22–2.82 (14H, m), 1.76–1.46 (12H, m).

MS (Multimodo +) 541.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 38

Sal del ácido *N*³-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii), usando 1,1-dimetil-2-feniletílmina y calentando la reacción a 65°C durante 180 h.

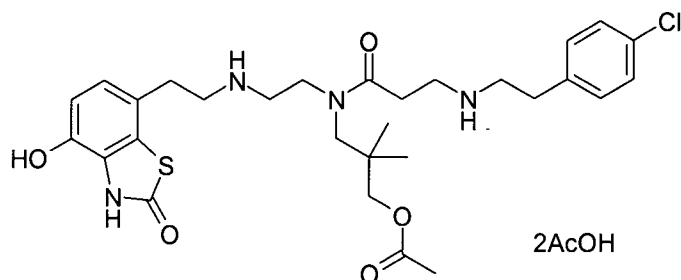
20 ¹H NMR δ_(DMSO) 11.74 (1H, s), 10.16–10.11 (1H, m), 8.85–8.35 (4H, m), 7.39–7.23 (5H, m), 6.89–6.84 (1H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 3.65–3.58 (2H, m), 3.28–3.09 (8H, m), 2.97–2.93 (2H, m), 2.88–2.77 (4H, m), 1.21 (6H, s), 1.00–0.89 (9H, m).

MS (Multimodo +) 527.2 [(sal-M)+H]⁺

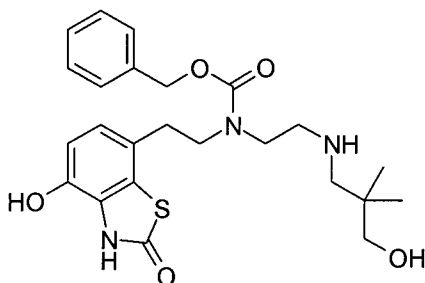
25

Ejemplo 39

Sal del ácido 3-[[N-[2-(4-clorofenil)etil]-β-alanil}(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-2,2-dimetilpropil acetato diacético



- 5 i) Bencil {2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

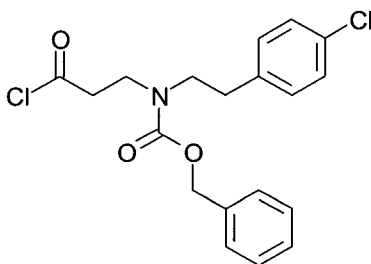


El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol. La mezcla de reacción fue purificada usando la adsorción
10 y luego elusión de un cartucho SCX, seguido por cromatografía flash en sílice usando 10% 0.880 amoníaco en etanol:etil acetato (2:3) como eluyente.

¹H NMR δ_(DMSO) 7.41–7.26 (5H, m), 6.84–6.64 (2H, m), 5.04 (2H, d), 3.43–3.39 (2H, m), 3.22–3.17 (2H, m), 3.14–3.12 (2H, m), 2.76–2.65 (2H, m), 2.65–2.54 (2H, m), 2.38–2.22
15 (2H, m), 0.82–0.70 (6H, m).

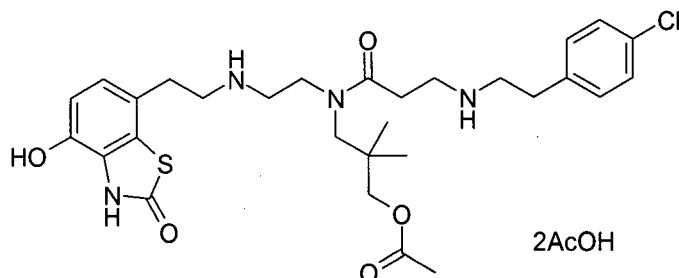
MS (APCI +) 474 [M+H]⁺

- ii) Bencil (3-cloro-3-oxopropil)[2-(4-clorofenil)etil]carbamato



El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 5 paso ii) usando el ácido preparado en el ejemplo 3 paso i).

- iii) Sal del ácido 3-[{*N*-[2-(4-clorofenil)etil]-β-alanil}(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-2,2-dimetilpropil acetato diacético



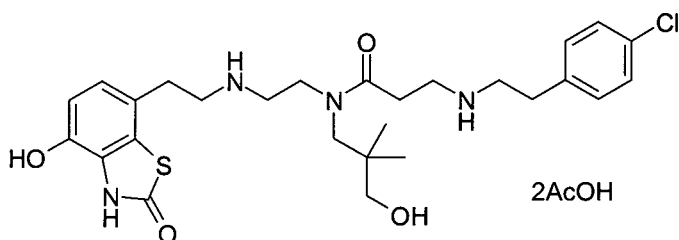
La amina preparada en el ejemplo 39 paso i) fue reaccionada con el cloruro ácido como fue preparado en el ejemplo 39 paso ii) usando el método del ejemplo 6 paso iv). El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (20–60% acetonitrilo en acetato de amonio acuoso) para dar el compuesto del título.

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 7.30 (2H, d), 7.22 (2H, d), 6.77 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.81–3.64 (2H, m), 3.37–3.11 (4H, m), 2.80–2.56 (10H, m), 2.00 (3H, s), 1.86 (6H, s), 0.95–0.76 (6H, m).

MS (Multimodo +) 591.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 40

Sal del ácido *N*³-[2-(4-clorofenil)etil]-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida diacético



El acetato éster como fue preparado en el ejemplo 39 paso iii) (50 mg) fue disuelto en una mezcla de THF (2 ml) y agua (0.2 ml). Hidróxido de litio monohidrato (10.5 mg) fue añadido, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 90 min. Una segunda porción de hidróxido de litio monohidrato (10.5 mg) fue añadida, seguido por metanol (0.5 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche.

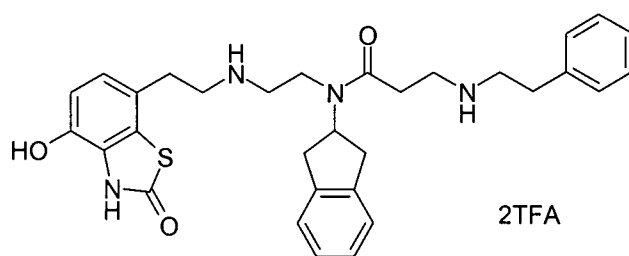
La reacción fue apagada con ácido acético, luego todos los solventes fueron eliminados por evaporación. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (20–60% acetonitrilo en acetato de amonio acuoso) para dar el compuesto del título (8 mg).

- 5 $^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 7.30 (2H, d), 7.22 (2H, d), 6.77 (1H, d), 6.66 (1H, d), 2.96 (2H, s), 2.76–2.53 (10H, m), 1.88 (6H, s), 0.82–0.72 (6H, m).

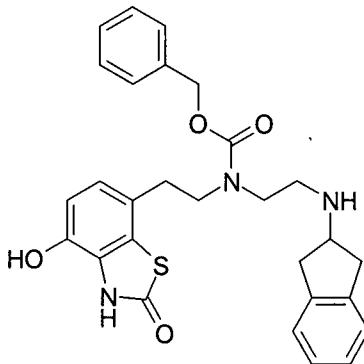
MS (Multimodo +) 549.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 41

- 10 **Sal del ácido *N*¹–(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)–*N*¹–(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)–*N*³–(2-feniletil)– β -alaninamida bis-trifluoroacético**



- 15 i) Bencil [2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamino)etil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



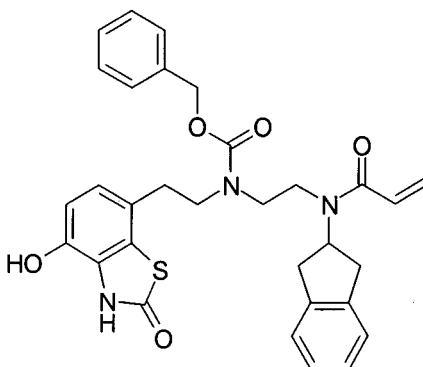
- El aldehído como fue preparado en el ejemplo 1 paso ii) (4.2 g) fue añadido a una mezcla de 2-aminoindano hidrocloreuro (3.8 g) e hidrógeno carbonato de sodio (1.85 g) en una
mezcla de THF (80 ml) y agua (8 ml), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura
ambiente durante 15 min. Cianoborohidruro de sodio (1.4 g) fue añadido, seguido por
ácido acético (1.9 ml) y la reacción agitada durante unas 18 h adicionales. La reacción fue
apagada con hidrógeno carbonato de sodio saturado acuoso, extraída con etil acetato (x3),

lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4 anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando etil acetato:diclorometano (50:50), cambiando a etil acetato (100%) como eluyente. El residuo fue triturado con etil acetato y el sólido blanco resultante fue recogido por filtración para dar el compuesto del subtítulo.

5

^1H NMR 90°C $\delta_{(\text{DMSO})}$ 9.72 (1H, s), 7.62–7.54 (5H, m), 7.48–7.41 (4H, m), 6.96 (1H, d), 6.90 (1H, d), 5.31 (2H, s), 4.24 (1H, m), 3.72–3.62 (5H, m), 3.56–3.45 (3H, m), 3.26 (2H), 2.95 (2H, t).

- 10 ii) Bencil {2-[acriloil(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

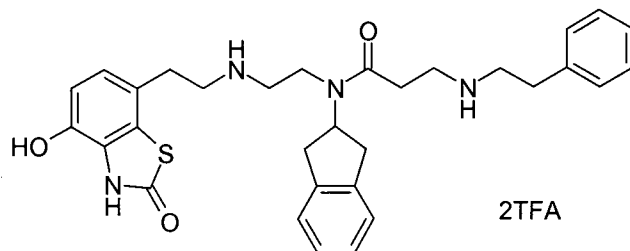


- La amina preparada en el ejemplo 41 paso i) fue reaccionada con 5 equivalentes de trietilamina, 4 equivalentes de clorotrimetilsilano y 1 equivalente de acriloil cloruro usando el método del ejemplo 7 paso i). Calentando hasta la temperatura ambiente otros 2 equivalentes de trietilamina y 1.6 equivalentes de clorotrimetilsilano fueron añadidos, y la reacción agitada durante 1 h. La mezcla fue enfriada hasta 0°C , y 0.3 equivalentes de acriloil cloruro fueron añadidos, y la mezcla fue agitada, calentando hasta la temperatura ambiente, durante unas 2 h adicionales. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con HCl acuoso 2M, secada (Na_2SO_4 anhidro), filtrada y evaporada para dar el compuesto del subtítulo.

- ^1H NMR 90°C $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.34–7.28 (5H, m), 7.16–7.11 (4H, m), 6.72–6.67 (2H, m), 6.09–6.06 (2H, m), 5.55 (1H, s), 5.01 (2H, s), 4.84 (1H, s), 4.04 (1H, m), 3.48–3.46 (1H, m), 3.35–3.34 (2H, m), 3.22–3.02 (3H, m), 2.89–2.84 (2H, m), 2.73–2.66 (3H, m).

25

iii) Sal del ácido N^1 -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletíl)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



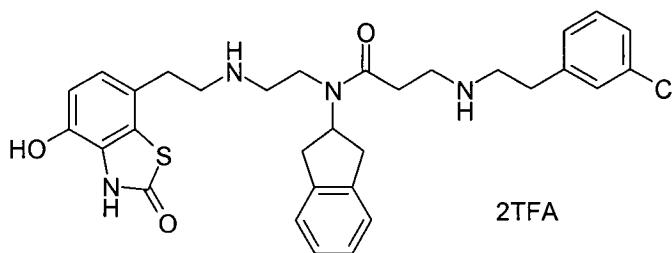
- 5 La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 41 paso ii) (190 mg) fue disuelta en etanol (20 ml), fenetilamina (50 mg) fue añadida y la mezcla fue agitada a 50°C durante 18 h. Una segunda porción de fenetilamina (100 mg) fue añadida y la mezcla fue agitada a 50°C durante unas 24 h adicionales. Una tercera porción de fenetilamina (100 mg) fue añadida y la mezcla fue agitada a 50°C durante unos 2 días adicionales. Los solventes fueron
- 10 eliminados al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando etil acetato (100%), cambiando a 15% metanol en etil acetato como los eluentes. El residuo fue tratado con solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (1 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Tolueno (1 ml) fue añadido a la reacción y todos los solventes fueron eliminados al vacío (x3). El residuo fue purificado por HPLC de
- 15 fase inversa (5–95% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título (26 mg).

^1H NMR 90°C δ (DMSO) 7.34–7.21 (7H, m), 7.16–7.15 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.76 (1H, m), 3.57 (2H, t), 3.27–3.19 (6H, m), 3.15–3.11 (6H, m), 3.00–2.94 (4H, m), 2.83 (2H, t).

20 MS (Multimodo +) 545.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 42

Sal del ácido N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N^1 -(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



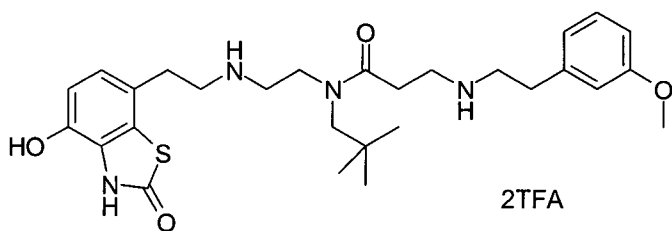
La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 41 paso ii) (200 mg) fue disuelta en etanol (15 ml), 3-clorofenetilamina (160 mg) fue añadida y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 días. Los solventes fueron eliminados al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando etil acetato (100%), cambiando a 1% 0.880 amoniaco y 10% metanol en etil acetato como los eluentes. El residuo fue tratado con solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (3 ml), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Tolueno (1 ml) fue añadido a la reacción y todos los solventes fueron eliminados al vacío (x3). El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (5-95% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título (19 mg).

^1H NMR 90°C δ (DMSO) 7.34-7.27 (3H, m), 7.21 (3H, d), 7.14 (2H, s), 6.81 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.73 (1H, t), 3.55 (2H, s), 3.21-3.11 (12H, m), 2.51 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.80 (2H, t).

MS (Multimodo +) 579.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 43

Sal del ácido N^1 -(2,2-dimetilpropil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-metoxifenil)etil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



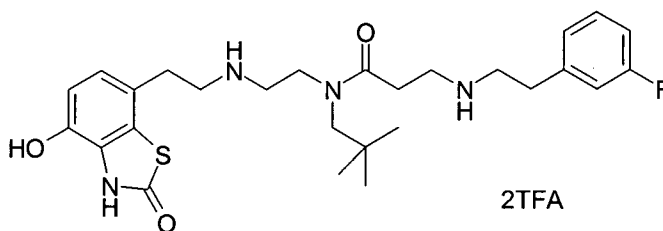
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii), usando 3-metoxifenetilamina.

¹H NMR δ (DMSO) 11.74 (1H, s), 10.18–10.12 (1H, m), 8.89–8.47 (4H, m), 7.28–7.22 (1H, m), 6.88–6.80 (4H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 3.75 (3H, dd), 3.64–3.56 (2H, m), 3.26–3.07 (10H, m), 2.94–2.75 (6H, m), 0.98–0.87 (9H, m).

MS (Multimodo +) 529.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 44

10 **Sal del ácido *N*¹-(2,2-dimetilpropil)-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético**



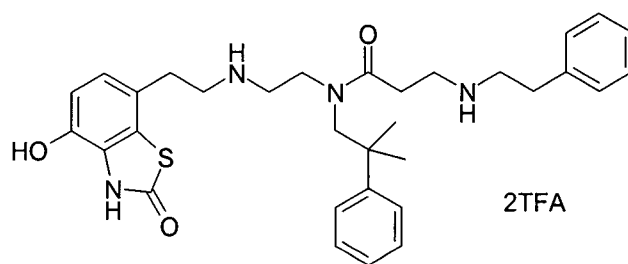
15 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii) usando 3-fluorofenetilamina.

¹H NMR δ (DMSO) 11.74 (1H, s), 10.16–10.12 (1H, m), 8.85–8.49 (4H, m), 7.42–7.35 (1H, m), 7.18–7.07 (3H, m), 6.88–6.84 (1H, m), 6.77–6.73 (1H, m), 3.64–3.56 (2H, m), 3.28–3.07 (10H, m), 2.96 (2H, t), 2.87–2.75 (4H, m), 0.97–0.87 (9H, m).

20 MS (Multimodo +) 517.2 [(sal-M)+H]⁺

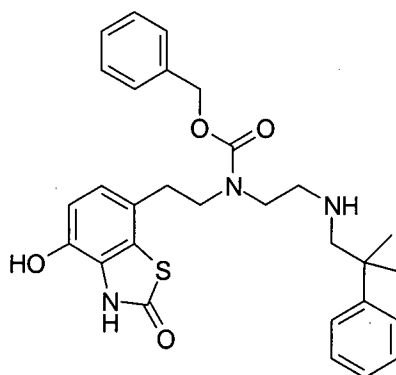
Ejemplo 45

Sal del ácido N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^1 -(2-metil-2-fenilpropil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



5

i) Bencil [2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil] {2-[(2-metil-2-fenilpropil)amino]etil} carbamato

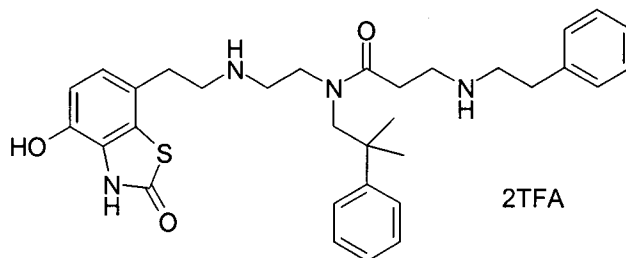


10 El aldehído como fue preparado en el ejemplo 1 paso ii) (2.0 g) fue añadido a una solución de (2-metil-2-fenilpropil)amina (1.54 g) en una mezcla de THF (40 ml), agua (9 ml), y ácido acético (592 ul), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Cianoborohidruro de sodio (0.65 g) fue añadido y la reacción agitada durante unas 18 h adicionales. La reacción fue apagada con hidrógeno carbonato de sodio saturado

15 acuoso, extraída con etil acetato (x3), lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4 anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando metanol en diclorometano (1, 2, 5, 10%) como los eluentes para dar el compuesto del subtítulo (1.65 g).

20 MS (APCI +) 520 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ii) Sal del ácido N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^1 -(2-metil-2-fenilpropil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



- 5 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 6 paso iv) usando la amina preparada en el ejemplo 45 paso i) y 4 equivalentes de clorotrimetilsilano. Una segunda porción del cloruro ácido en diclorometano fue añadida, y la mezcla agitada durante unos adicionales 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con metanol y los solventes fueron eliminados al vacío, antes de la desprotección con bromuro de hidrógeno.

10

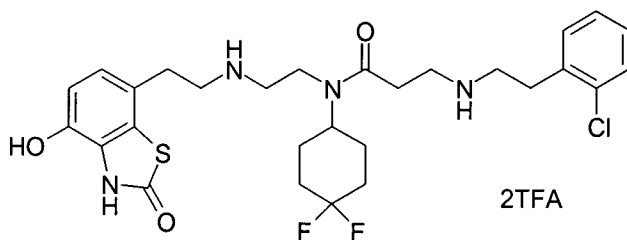
$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.75 (1H, s), 10.18–10.13 (1H, m), 8.76–8.48 (4H, m), 7.44–7.16 (10H, m), 6.82 (1H, d), 6.77–6.73 (1H, m), 3.53–3.46 (2H, m), 3.25–2.71 (16H, m), 1.39–1.26 (6H, m).

MS (Multimodo +) 561.2 [(sal-M)+H] $^+$

15

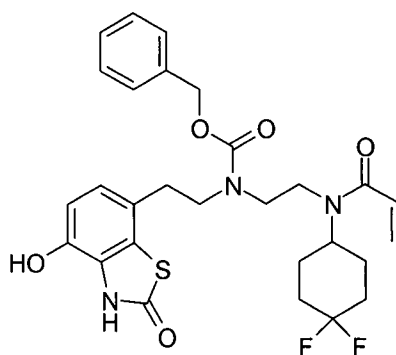
Ejemplo 46

Sal del ácido N^3 -[2-(2-clorofenil)etil]- N^1 -(4,4-difluorociclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



20

i) Bencil {2-[acriloil(4,4-difluorociclohexil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

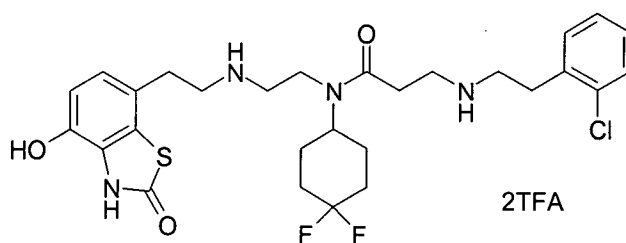


La amina preparada en el ejemplo 4 paso i) (1 g) fue disuelta en THF (20 ml), y N,N-diisopropiletilamina (0.779 g, 1.05 ml) fue añadida, seguido por acrilil cloruro (0.448 g, 0.402 ml) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 h. 0.5M Hidróxido de litio acuoso (9.89 ml) fue añadido y la mezcla fue agitada durante unas 20 h adicionales. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso 2M, extraída con etil acetato (3 x 50 ml), lavada con salmuera, secada (Na₂SO₄ anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando 5% metanol en diclorometano como eluente para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0.29 g).

¹H NMR δ (DMSO) 7.42–7.26 (5H, m), 6.78 (1H, m), 6.69 (1H, m), 6.26–5.64 (3H, m), 5.06 (2H, s), 3.41 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.07–1.87 (4H, m), 1.81–1.45 (4H, m).

MS (APCI +) 560 [M+H]⁺

ii) Sal del ácido N³–[2–(2-clorofenil)etil]–N¹–(4,4-difluorociclohexil)–N¹–(2–{[2–(4-hidroxi–2–oxo–2,3-dihidro–1,3-benzotiazol–7-il)etil]amino}etil)–β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii) usando la acrilamida como fue preparada en el ejemplo 46 paso i) con 2 equivalentes de 2-clorofenetilamina. Los solventes fueron eliminados al vacío, y el residuo azeotropizado con acetonitrilo y tolueno. El residuo fue disuelto en ácido acético en lugar de

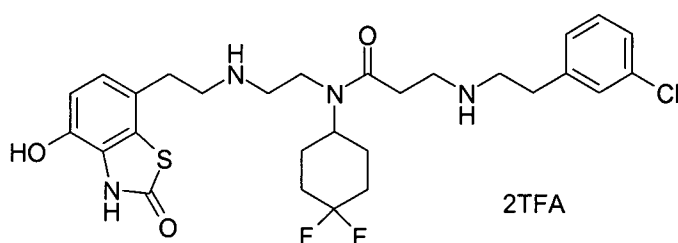
diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno, y azeotropizado con tolueno y acetonitrilo antes de la purificación HPLC de fase inversa.

¹H NMR δ_(DMSO) 10.14 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.33 (2H, m), 6.86 (1H, m),
5 6.76 (1H, m), 3.87 (1H, m), 3.45 (2H, t), 3.26–3.04 (8H, m), 3.01 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.16–1.93 (4H, m), 1.84–1.60 (4H, m).

MS (Multimodo +) 581.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 47

10 **Sal del ácido N³-[2-(3-clorofenil)etil]-N¹-(4,4-difluorociclohexil)-N¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético**



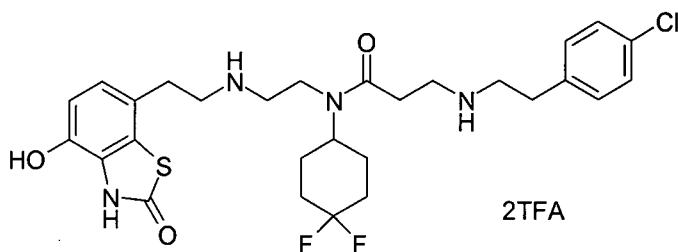
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 46 paso ii) usando 3-clorofenetilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 7.36 (3H, m), 7.25 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.54 (2H, s), 3.85 (1H, m), 3.43 (2H, t), 3.26–3.16 (4H, m), 3.12 (2H, t), 3.01–2.89 (4H, m), 2.84 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.72 (2H, t), 1.81–1.60 (4H, m), 2.14–1.92 (4H, m).

20 MS (Multimodo +) 581.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 48

Sal del ácido N^3 -[2-(4-clorofenil)etil]- N^1 -(4,4-difluorociclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



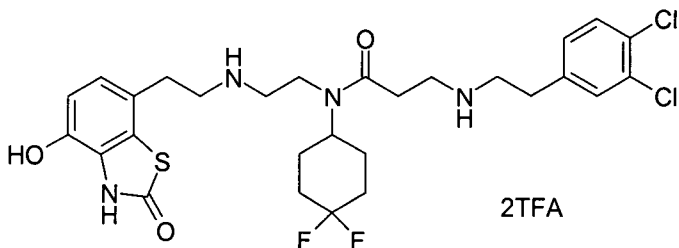
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 46 paso ii) usando 4-clorofenetilamina.

^1H NMR δ (DMSO) 10.15 (1H, s), 7.41 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.86 (1H, m), 6.76 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.44 (2H, t), 3.20 (2H, t), 3.19 (2H, t), 3.13 (2H, t), 3.07–2.77 (6H, m), 2.72 (2H, t), 2.12–1.91 (4H, m), 1.84–1.60 (4H, m).

MS (Multimodo +) 581.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 49

Sal del ácido N^3 -[2-(3,4-diclorofenil)etil]- N^1 -(4,4-difluorociclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



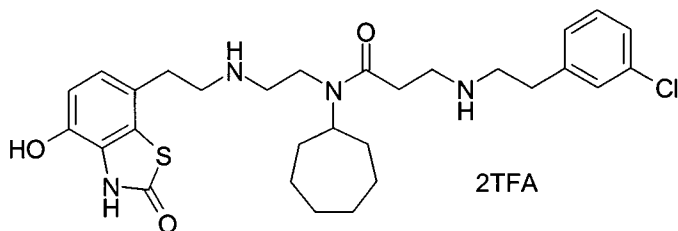
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 46 paso ii) usando 3,4-diclorofenetilamina.

^1H NMR δ (DMSO) 10.15 (1H, s), 7.61 (2H, m), 7.29 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.75 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.44 (2H, t), 3.25 (2H, t), 3.19 (2H, t), 3.13 (2H, t), 3.03–2.90 (4H, m), 2.87–2.77 (4H, m), 2.15–1.92 (4H, m), 1.84–1.60 (4H, m).

MS (Multimodo +) 615.1 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 50

Sal del ácido N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N^1 -cicloheptil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



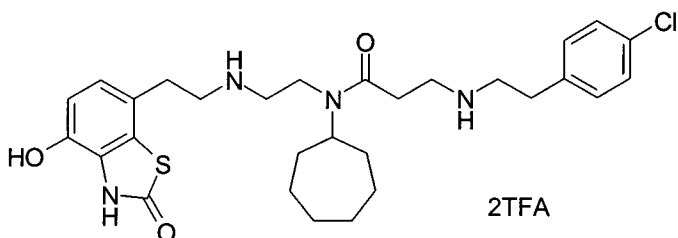
- 5 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 36, usando 3-clorofenetilamina.

^1H NMR 90°C δ (DMSO) 7.37–7.22 (4H, m), 6.85 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.73–3.67 (1H, m), 3.47 (2H, t), 3.27–2.95 (12H, m), 2.83 (2H, t), 1.74–1.45 (12H, m).

- 10 MS (Multimodo +) 559.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 51

Sal del ácido N^3 -[2-(4-clorofenil)etil]- N^1 -cicloheptil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



15

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 36, usando 4-clorofenetilamina, agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante unos 3 días adicionales después de 18 h a 50°C, y azeotropizando con tolueno y metanol después de la desprotección.

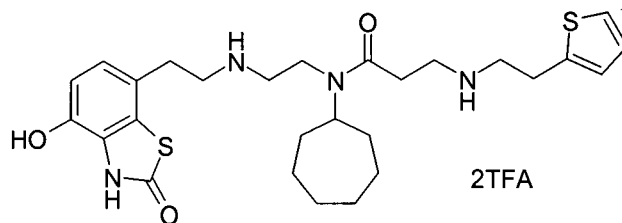
20

^1H NMR 90°C δ (DMSO) 7.37 (2H, d), 7.29 (2H, d), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.72–3.65 (1H, m), 3.49 (2H, t), 3.25–2.83 (14H, m), 1.74–1.45 (12H, m).

MS (Multimodo +) 559.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 52

Sal del ácido *N*¹-cicloheptil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(2-tienil)etil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



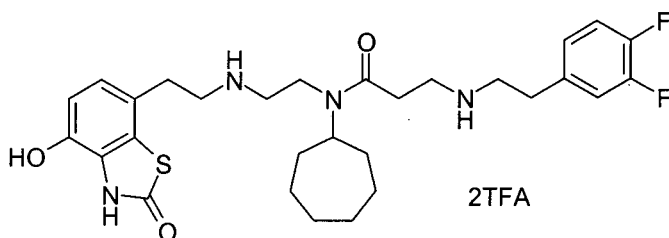
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 51 usando 2-(2-tienil)etilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 7.36 (1H, d), 6.99–6.97 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.73–3.66 (1H, m), 3.49 (2H, t), 3.28–2.83 (14H, m), 1.75–1.47 (12H, m).

MS (Multimodo +) 531.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 53

Sal del ácido *N*¹-cicloheptil-*N*³-[2-(3,4-difluorofenil)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



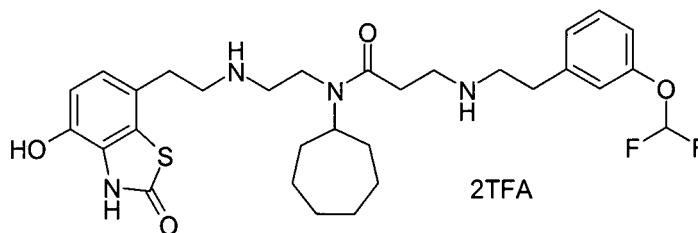
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 37 usando 3,4-difluorofenetilamina hidrocloreto, y calentando la reacción durante unas 18 h adicionales a 60°C. El residuo fue disuelto en ácido acético en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno.

¹H NMR δ_(DMSO) 7.40 (2H, m), 7.15 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.78 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.25–3.12 (6H, m), 3.06 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.82 (4H, m), 1.75–1.59 (8H, m), 1.53–1.44 (4H, m).

MS (Multimodo +) 561.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 54

Sal del ácido N^1 -cicloheptil- N^3 -{2-[3-(difluorometoxi)fenil]etil}- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



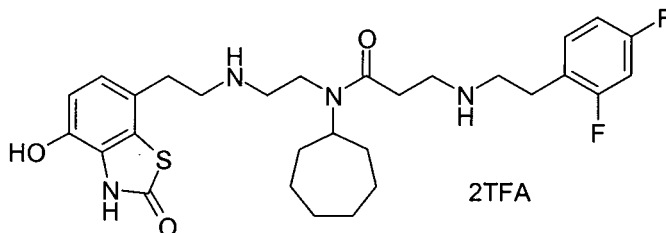
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 37 usando {2-[3-(difluorometoxi)fenil]etil}amina hidrocloreuro. El residuo fue disuelto en ácido acético en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno.

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.13 (1H, s), 8.61 (2H, bs), 8.54 (2H, bs), 7.41 (1H, m), 7.24 (1H, t), 7.16 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.87 (1H, m), 6.75 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.45 (2H, t), 3.24–3.10 (6H, m), 3.05 (2H, bs), 2.96 (2H, m), 2.81 (4H, m), 1.75–1.60 (8H, m), 1.49 (4H, m).

MS (Multimodo +) 591.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 55

Sal del ácido N^1 -cicloheptil- N^3 -[2-(2,4-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



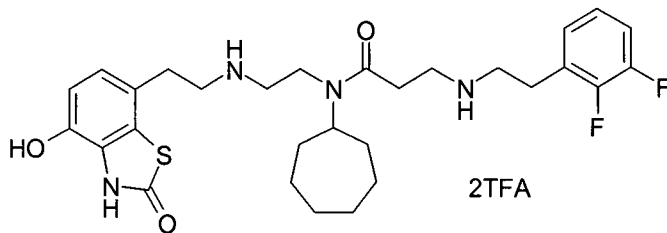
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 54 usando 2,4-difluorofenetilamina hidrocloreuro.

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 7.42 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.09 (1H, m), 6.89 (1H, m), 6.77 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.21–3.12 (6H, m), 3.06 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.82 (4H, m), 1.75–1.60 (8H, m), 1.47 (4H, m).

MS (Multimodo +) 561.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 56

Sal del ácido *N*¹-cicloheptil-*N*³-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



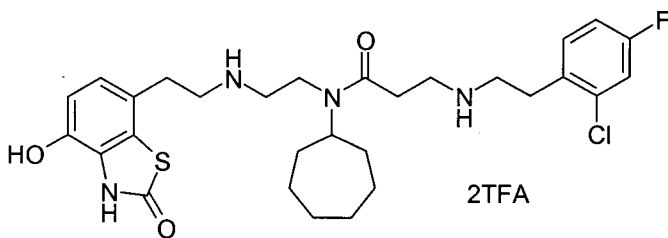
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 54 usando 2,3-difluorofenetilamina hidrocloreuro.

¹H NMR δ (DMSO) 7.33 (1H, m), 7.21 (2H, t), 6.90 (1H, m), 6.78 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.26–3.12 (6H, m), 3.05 (4H, m), 2.81 (4H, m), 1.73–1.60 (8H, m), 1.49 (4H, m).

MS (Multimodo +) 561.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 57

Sal del ácido *N*³-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etil]-*N*¹-cicloheptil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



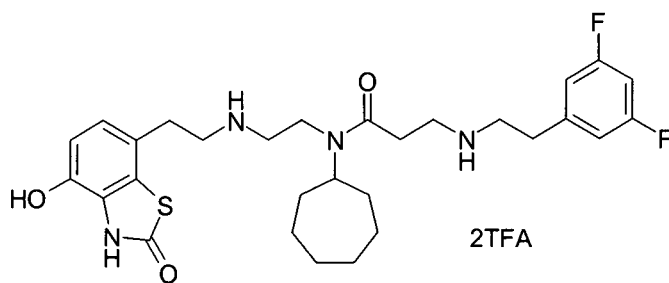
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 54 usando 2-cloro-4-fluorofenetilamina hidrocloreuro.

¹H NMR δ (DMSO) 11.74 (1H, s), 10.13 (1H, s), 8.61 (4H, bs), 7.47 (2H, m), 7.25 (1H, t), 6.87 (1H, m), 6.76 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.20 (6H, m), 3.05 (4H, t), 2.83 (4H, m), 1.76–1.60 (8H, m), 1.48 (4H, m).

MS (Multimodo +) 577.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 58

Sal del ácido N^1 -cicloheptil- N^3 -[2-(3,5-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



5

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 37 usando 3,5-difluorofenetilamina hidrocloreuro.

^1H NMR 90°C δ (DMSO) 7.03–6.98 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.71–3.66 (1H, m), 3.48 (2H, t), 3.29–2.83 (14H, m), 1.74–1.45 (12H, m).

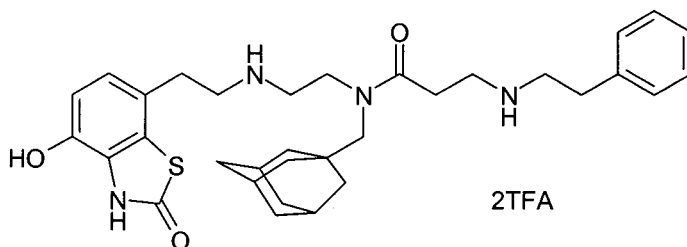
10

MS (Multimodo +) 561.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 59

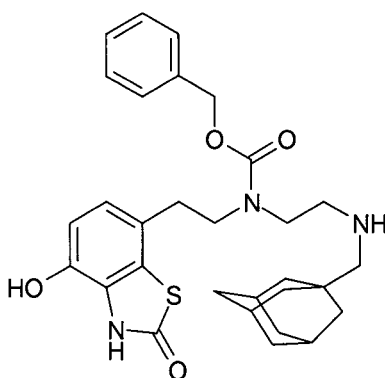
Sal del ácido N^1 -(1-adamantilmetil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

15



i) Bencil {2-[(1-adamantilmetil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

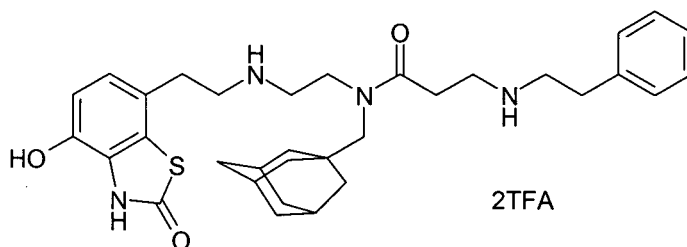
111



El aldehído como fue preparado en el ejemplo 1 paso ii) (2.7 g) fue disuelto en THF (66.6 ml) y agua (13.3 ml) fue añadida, seguido por 1-adamantanometilamina (2.3 g), y luego ácido acético (0.42 ml), y la mezcla fue agitada durante 2 h. Cianoborohidruro de sodio (0.88 g) fue añadido y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla fue diluida con etil acetato y lavada con agua, luego salmuera, secada (MgSO_4 anhidro), filtrada y evaporada. El residuo fue purificado usando adsorción, y luego elución de un cartucho SCX para dar el compuesto del subtítulo (3 g).

MS (APCI +) 536 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ii) Sal del ácido N^1 -(1-adamantilmetil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



La amina preparada en el ejemplo 59 paso i) (0.8 g) fue disuelta en diclorometano (60 ml), clorotrimetilsilano (0.54 g) y trietilamina (0.51 g) fueron añadidos, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 90 min. La solución del cloruro ácido (1 eq) como fue preparada en el ejemplo 5 paso ii) fue añadida, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. Otras porciones de clorotrimetilsilano (0.54 g) y trietilamina (0.81 g) fueron añadidos, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 90 min. Una porción adicional de la solución del cloruro ácido (1 eq) fue añadida, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h. Los solventes fueron eliminados al vacío, y el residuo fue disuelto en etil acetato, lavado con agua, solución de hidrógeno carbonato de

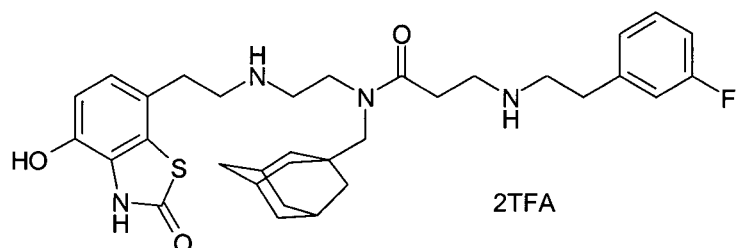
sodio saturado, HCl acuoso diluido y salmuera, secado (MgSO_4 anhidro), filtrado y evaporado. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando etil acetato:isohexano (1:1) como eluyente. El residuo (0.18 g) fue disuelto en ácido acético (3.6 ml) y solución de bromuro de hidrógeno 30%p en ácido acético (1.8 ml) fue añadido, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 h. Metanol fue añadido para dar una solución clara y la mezcla fue purificada usando HPLC de fase inversa (5–40% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título (62 mg).

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.35 (2H, t), 7.28 (3H, d), 6.88 (1H, d), 6.77 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.35 (8H, m), 3.04 (2H, s), 2.94 (2H, t), 2.82 (4H, m), 1.98 (2H, bs), 1.92 (1H, s), 1.69 (3H, t), 1.61 (3H, d), 1.53 (4H, s), 1.49 (2H, s).

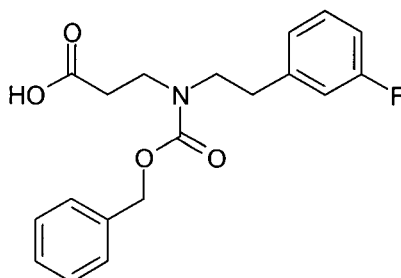
MS (Multimodo +) 577.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 60

Sal del ácido N^1 -(1-adamantilmetil)- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N^4 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



i) N -[(Benciloxi)carbonil]- N -[2-(3-fluorofenil)etil]- β -alanina

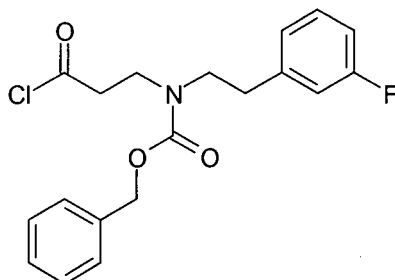


El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 3 paso i), usando 3-fluorofenetilamina.

^1H NMR δ (CDCl_3) 8.72 (1H, bs), 7.34 (3H, m), 7.20 (3H, m), 6.96–6.77 (3H, m), 5.15 (1H, bs), 5.10 (1H, bs), 3.82 (2H, d), 3.49 (4H, m), 2.58 (2H, d).

MS (APCI –) 344 $[\text{M}-\text{H}]^-$

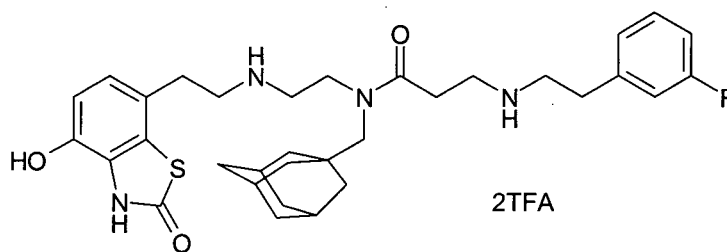
- 5 ii) Bencil (3-cloro-3-oxopropil)[2-(3-fluorofenil)etil]carbamato



El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 5 paso ii), usando el ácido preparado en el ejemplo 60 paso i). El producto del cloruro ácido fue usado directamente en el próximo paso.

10

- iii) Sal del ácido N^1 -(1-adamantilmetil)- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



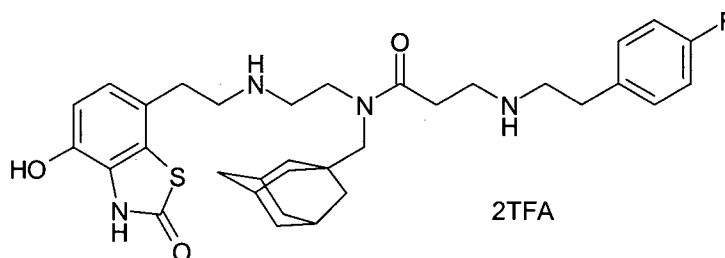
- 15 El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 59 paso ii) usando el cloruro ácido como fue preparado en el ejemplo 60 paso ii), y añadiendo un extra de 1.3 equivalentes de trietilamina con la primera adición del cloruro ácido.

- 20 ^1H NMR δ (DMSO) 11.74 (1H, s), 10.15–10.13 (1H, 2 x s), 7.38 (1H, m), 7.12 (3H, m), 6.86 (1H, dd), 6.75 (1H, dd), 3.58 (2H, s), 3.10 (12H, m), 2.81 (4H, m), 1.98 (2H, s), 1.92 (1H, s), 1.72–1.49 (12H, m).

MS (Multimodo +) 595.3 $[(\text{sal}-\text{M})+\text{H}]^+$

Ejemplo 61

Sal del ácido N^1 -(1-adamantilmetil)- N^3 -[2-(4-fluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



5

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 60 usando 4-fluorofenetilamina. No fue añadido metanol antes de la purificación por HPLC.

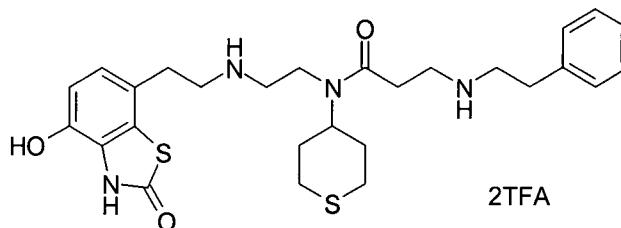
^1H NMR δ (DMSO) 11.74 (1H, s), 10.16–10.14 (1H, 2 x s), 8.53–8.56 (3H, m), 7.31 (2H, m), 7.16 (2H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.58 (2H, m), 3.16 (9H, m), 3.04 (1H, s), 2.92 (2H, t), 2.81 (4H, m), 1.98 (2H, s), 1.93 (1H, s), 1.72–1.49 (12H, m).

10

MS (Multimodo +) 595.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 62

Sal del ácido N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2-feniletil)- N^1 -(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 6 pasos iii) y iv) usando tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona. En el paso iv) el material fue azeotropizado adicionalmente con etanol (x2) y acetonitrilo (x2). El residuo fue disuelto en etanol y tratado con 10% paladio sobre carbono, y la mezcla hidrogenada a 5 bar. durante 18 h. El catalizador fue eliminado por filtración y los solventes fueron eliminados al vacío. El residuo fue luego purificado de acuerdo con el paso iv).

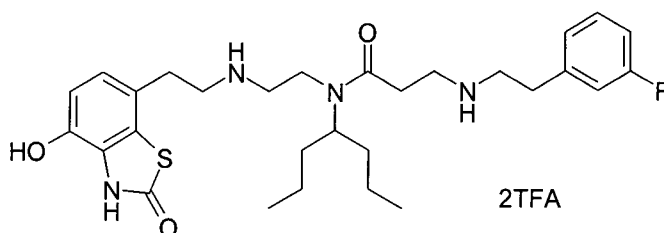
25

MS

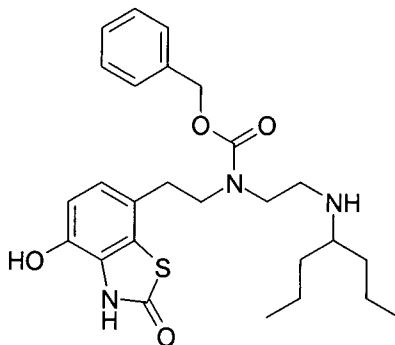
MS (Multimodo +) 529.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 63

Sal del ácido N³-[2-(3-fluorofenil)etil]-N¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-N¹-(1-propilbutil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



i) Bencil [2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil] {2-[(1-propilbutil)amino]etil} carbamato



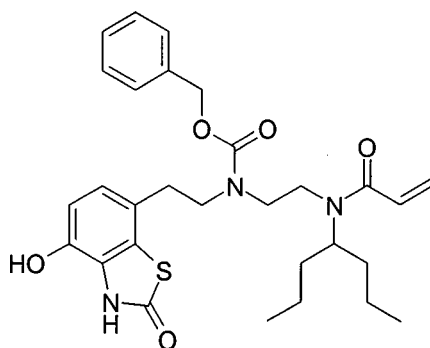
El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando 4-heptilamina. Ácido acético fue añadido a la reacción y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min., antes de la adición de cianoborohidruro de sodio. La reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Antes de la preparación el residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando etil acetato como eluyente, seguido por adsorción, y luego elusión de un cartucho SCX. El residuo fue disuelto en etil acetato, lavado con 0.25M acuoso HCl, luego hidrógeno carbonato de sodio saturado solución, secada (Na₂SO₄ anhidro), filtrada y evaporada.

^1H NMR δ (DMSO) 7.41–7.27 (5H, m), 6.82–6.64 (2H, m), 5.10–4.99 (2H, m), 3.41 (2H, t), 3.20–3.07 (2H, m), 2.77–2.64 (2H, m), 2.58–2.52 (2H, m), 2.43–2.27 (1H, m), 1.35–1.13 (8H, m), 0.92–0.74 (6H, m).

MS (Multimodo +) 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

ii) Bencil {2-[acriloil(1-propilbutil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



La amina preparada en el ejemplo 63 paso i) fue reaccionada con 6 equivalentes de trietilamina, 5 equivalentes de clorotrimetilsilano y 1.3 equivalentes de acriloil cloruro usando el método del Ejemplo 7 paso i). La mezcla de reacción fue lavada con HCl acuoso 2M, en lugar de hidrógeno carbonato de sodio saturado, y etil acetato fue el eluyente para la cromatografía flash purificación, para dar el compuesto del subtítulo.

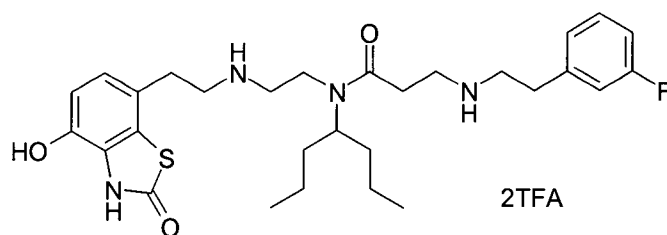
^1H NMR δ (DMSO) 11.69–11.55 (1H, m), 9.97–9.87 (1H, m), 7.46–7.27 (5H, m), 6.86–6.65 (2H, m), 6.45–6.37 (1H, m), 6.19–5.94 (2H, m), 5.71–5.57 (1H, m), 5.13–4.99 (2H, m), 4.47–4.25 (1H, m), 3.89–3.68 (1H, m), 3.51–3.37 (2H, m), 2.81–2.62 (2H, m), 1.49–0.94 (10H, m), 0.90–0.64 (6H, m).

MS (APCI +) 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

iii) Sal del ácido N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^1 -(1-propilbutil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

MA7



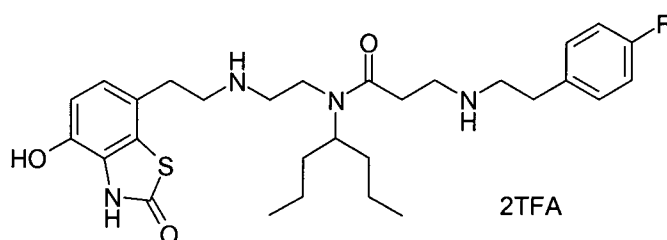
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii) usando la acrilamida como fue preparada en el ejemplo 63 paso ii) y 3-fluorofenetilamina. La temperatura de reacción fue aumentada hasta 60°C, y la reacción fue agitada durante unas 24 h adicionales. El volumen de reacción fue concentrado hasta ca. 3 ml, y la mezcla fue agitada a 60°C durante otras 3 h. La mezcla de reacción fue purificada por adsorción, y luego elusión de un cartucho SCX. El residuo fue disuelto en ácido acético en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno, y azeotropizado con tolueno antes de la purificación HPLC de fase inversa.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.17 (1H, s), 8.80–8.57 (2H, m), 7.43–7.34 (1H, m), 7.20–7.05 (3H, m), 6.87 (1H, d), 6.76 (1H, d), 3.69–3.58 (1H, m), 3.46–3.35 (2H, m), 3.31–3.12 (6H, m), 3.05–2.91 (4H, m), 2.88–2.70 (4H, m), 1.50–1.37 (4H, m), 1.31–1.11 (4H, m), 0.93–0.81 (6H, m).

MS (Multimodo +) 545.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 64

Sal del ácido *N*³-[2-(4-fluorofenil)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*¹-(1-propilbutil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 63 paso iii), usando 4-fluorofenetilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.15 (1H, s), 8.74–8.52 (2H, m), 7.34–7.28 (2H, m), 7.21–7.13 (2H, m), 6.87 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.71–3.32 (5H, m), 3.27–3.11 (4H, m),

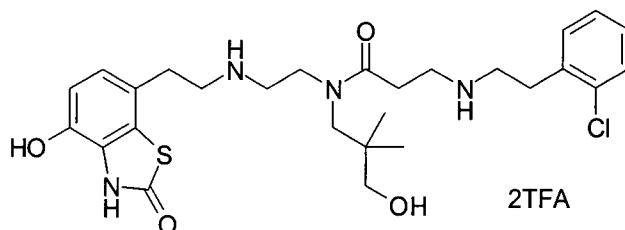
MAB

¹H NMR δ_(DMSO) 7.46–7.22 (5H, m), 6.84–6.61 (2H, m), 6.17–5.96 (1H, m), 5.66–5.55 (1H, m), 5.44–5.35 (1H, m), 5.07–4.94 (2H, m), 3.67–2.89 (10H, m), 2.77–2.58 (2H, m), 0.78 (3H, s), 0.70 (3H, s).

MS (Multimodo +) 528.2 [M+H]⁺

5

ii) Sal del ácido *N*³-[2-(2-clorofenil)etil]-*N*¹-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*¹-(2-{{2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil}amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii) usando la acrilamida como fue preparado en el ejemplo 65 paso i) y 2-clorofenetilamina. Después de la desprotección del bromuro de hidrógeno la mezcla de reacción fue tratada con hidróxido de litio monohidrato (6 eq) en una mezcla de metanol y agua (2:1), y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 3 h. Exceso de ácido acético fue añadido y la mezcla de reacción fue detenida en el congelador durante el fin de semana. Los solventes fueron eliminados al vacío y el residuo fue tratado con hidróxido de litio monohidrato (6 eq) en una mezcla de metanol y agua (2:1), y la mezcla agitada a temperatura ambiente toda la noche. Exceso de ácido acético fue añadido y la mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse, antes de la purificación HPLC de fase inversa (as Ejemplo 7 ii)).

20

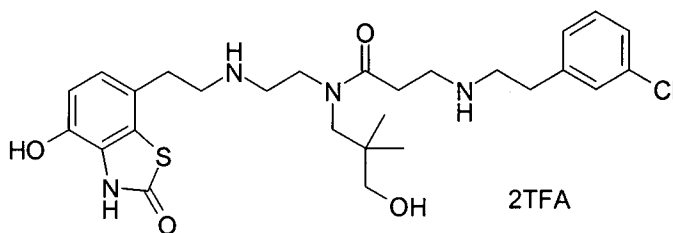
¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.12 (1H, s), 8.61 (2H, s), 7.50–7.28 (4H, m), 6.88–6.82 (1H, m), 6.78–6.72 (1H, m), 3.62–3.42 (12H, m), 3.20–3.09 (4H, m), 2.87–2.77 (4H, m), 0.90–0.79 (6H, m).

MS (Multimodo +) 549.2 [(sal-M)+H]⁺

25

Ejemplo 66

Sal del ácido N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]- N^1 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



5

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 65 paso ii), usando 3-clorofenetilamina.

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.74 (1H, s), 8.99–8.41 (4H, m), 7.47–7.17 (4H, m), 6.91–6.81 (1H, m), 6.80–6.71 (1H, m), 3.76–3.52 (12H, m), 3.26–3.08 (2H, m), 2.97–2.93 (2H, m), 2.87–2.79 (4H, m), 0.94–0.74 (6H, m).

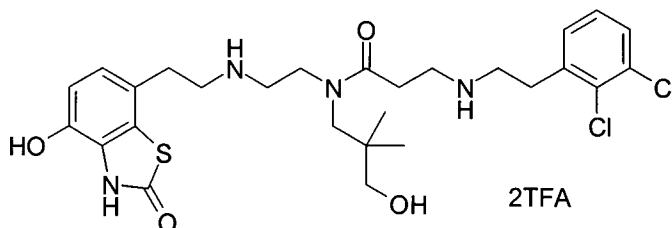
10

MS (Multimodo +) 549.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 67

Sal del ácido N^3 -[2-(2,3-diclorofenil)etil]- N^1 -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

15



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 65 paso ii), usando 2,3-diclorofenetilamina.

20

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 9.00–8.51 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.37 (2H, s), 6.90–6.80 (1H, m), 6.80–6.71 (1H, m), 3.63–3.52 (2H, m), 3.34–3.01 (14H, m), 2.94–2.74 (4H, m), 0.94–0.74 (6H, m).

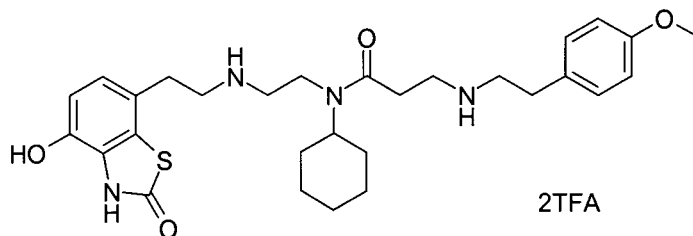
25

MS (Multimodo +) 583.2 [(sal-M)+H]⁺

12A

Ejemplo 68

Sal del ácido N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(4-metoxifenil)etil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



5

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii) usando la acrilamida preparada como en el Ejemplo 12 paso i), y 4-metoxifenetilamina.

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.17–10.12 (1H, m), 8.64–8.43 (4H, m), 7.21–7.16 (2H, m), 6.93–6.82 (3H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.55–3.44 (2H, m), 3.22–2.95 (9H, m), 2.90–2.76 (6H, m), 1.82–1.04 (10H, m).

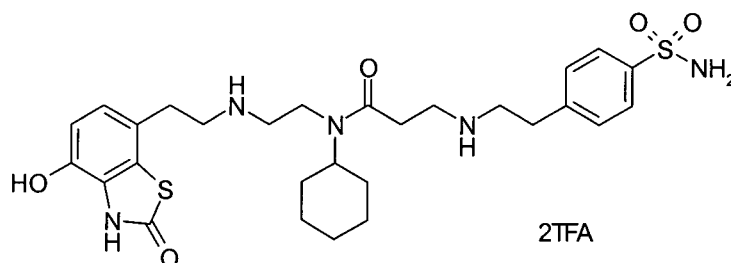
10

MS (Multimodo +) 541 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 69

Sal del ácido N^3 -{2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil}- N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

15



20

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii) usando la acrilamida preparada como en el Ejemplo 12 paso i), y 4-(2-aminoetil) bencenosulfonamida.

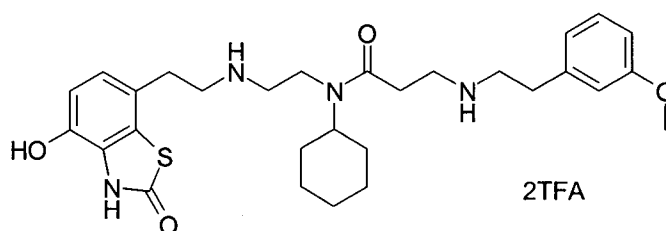
$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.18–10.12 (1H, m), 8.91–8.53 (4H, m), 7.63 (4H, dd), 7.35 (2H, s), 6.89–6.83 (1H, m), 6.75 (1H, d), 3.59–3.10 (9H, m), 3.06–2.96 (4H, m), 2.87–2.77 (4H, m), 1.83–1.02 (10H, m).

25

MS (Multimodo +) 590 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 70

Sal del ácido *N*¹-ciclohexil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metoxifenil)etil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



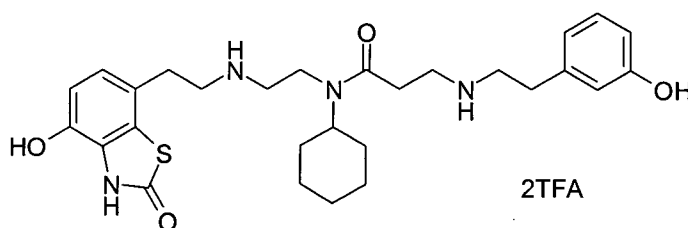
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii) usando la acrilamida preparada como en el Ejemplo 12 paso i), y 2.5 equivalentes de 3-metoxifenetilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.76–11.72 (1H, m), 10.17–10.13 (1H, m), 8.85–8.44 (4H, m), 7.26 (1H, t), 6.87–6.83 (4H, m), 6.75 (1H, d), 3.75 (3H, s), 3.58–3.10 (9H, m), 3.04–2.96 (2H, m), 2.93–2.87 (2H, m), 2.85–2.77 (4H, m), 1.82–1.22 (9H, m), 1.14–1.06 (1H, m).

MS (Multimodo +) 541.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 71

Sal del ácido *N*¹-ciclohexil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-hidroxifenil)etil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii), usando la acrilamida preparada como en el Ejemplo 12 paso i), y 2.5 equivalentes de 3-hidroxifenetilamina hidrocloreuro y añadiendo 2.5 equivalentes de trietilamina a la mezcla de reacción.

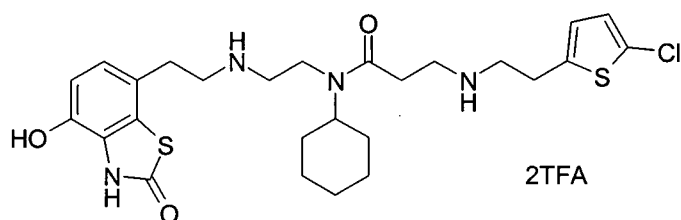
^1H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.20–10.14 (1H, m), 9.48–9.40 (1H, m), 8.76–8.50 (4H, m), 7.11 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.68–6.64 (3H, m), 3.58–3.44 (3H, m), 3.23–3.10 (6H, m), 3.04–2.97 (2H, m), 2.88–2.76 (6H, m), 1.81–1.22 (9H, m), 1.14–1.03 (1H, m).

5 MS (Multimodo +) 527.4 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 72

Sal del ácido *N*³–[2–(5-cloro-2-tienil)etil]–*N*¹–ciclohexil–*N*¹–(2–{[2–(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)– β –alaninamida bis-trifluoroacético

10



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 71, usando 2–(5-Cloro-2-tienil)etilamina hidrocloreuro.

15

^1H NMR δ (DMSO) 11.79–11.72 (1H, m), 10.15–10.11 (1H, m), 8.61–8.40 (4H, m), 7.01 (1H, d), 6.89–6.84 (2H, m), 6.75 (1H, d), 3.59–3.07 (11H, m), 3.04–2.96 (2H, m), 2.86–2.75 (4H, m), 1.83–1.22 (9H, m), 1.15–1.02 (1H, m).

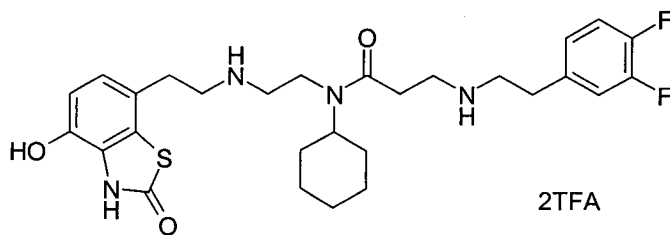
MS (Multimodo +) 551 [(sal-M)+H]⁺

20

Ejemplo 73

Sal del ácido *N*¹–ciclohexil–*N*³–[2–(3,4-difluorofenil)etil]–*N*¹–(2–{[2–(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)– β –alaninamida bis-trifluoroacético

25



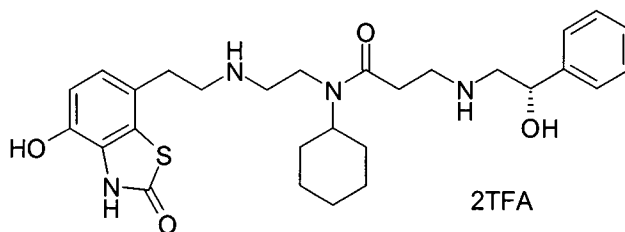
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 71, usando 3,4-difluorofenetilamina hidrocloreto.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.80–11.71 (1H, m), 10.11 (1H, s), 8.60–8.37 (4H, m), 7.46–7.36 (2H, m), 7.17–7.11 (1H, m), 6.88–6.84 (1H, m), 6.77–6.73 (1H, m), 3.58–3.10 (9H, m), 3.02–2.90 (4H, m), 2.84–2.75 (4H, m), 1.83–1.24 (9H, m), 1.15–1.01 (1H, m).

MS (Multimodo +) 547.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 74

Sal del ácido *N*¹-ciclohexil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[(2*S*)-2-hidroxi-2-feniletíl]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



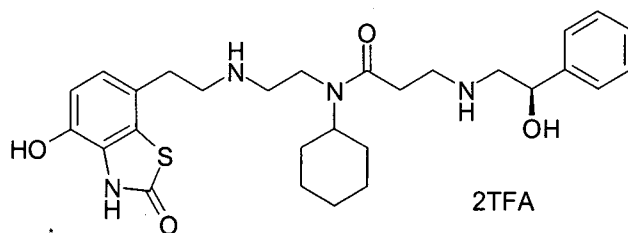
La acrilamida como fue preparada en el ejemplo 12 paso i) (96 mg) fue disuelta en etanol (1.5 ml), (1*S*)-2-amino-1-feniletanol (75 mg) fue añadido y la mezcla fue agitada a 50°C durante 18 h. Los solventes fueron eliminados al vacío y el residuo fue redisoluto en 98% ácido fórmico (3 ml) y agitados vigorosamente bajo nitrógeno. Paladio negro fue añadido en porciones cada 15 minutos (8 x 10 mg). La reacción fue filtrada, lavada con ácido fórmico (1 ml) y el filtrado agitado vigorosamente bajo nitrógeno. Paladio negro fue añadido en porciones cada 15 minutos (6 x 10 mg). La reacción fue filtrada, y los solventes eliminados al vacío. El residuo fue purificado por adsorción, y luego elución de un cartucho SCX, seguido por HPLC de fase inversa (5–50% acetonitrilo en TFA acuoso) para dar el compuesto del título (40 mg).

¹H NMR δ_(DMSO) 11.77–11.72 (1H, m), 10.15–10.10 (1H, m), 8.76–8.34 (4H, m), 7.42–7.31 (5H, m), 6.89–6.83 (1H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 6.22 (1H, s), 4.93–4.86 (1H, m), 3.60–2.96 (11H, m), 2.88–2.77 (4H, m), 1.83–1.02 (10H, m).

MS (Multimodo +) 527.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 75

Sal del ácido N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletíl]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



5

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 74 usando (1*R*)-2-amino-1-feniletanol.

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.76–11.70 (1H, m), 10.18–10.12 (1H, m), 8.86–8.35 (4H, m), 7.43–7.29 (5H, m), 6.89–6.83 (1H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 6.25–6.20 (1H, m), 4.95–4.86 (1H, m), 3.60–2.96 (11H, m), 2.89–2.77 (4H, m), 1.83–1.02 (10H, m).

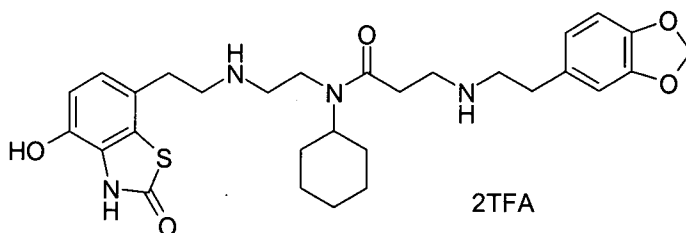
10

MS (Multimodo +) 527.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 76

Sal del ácido N^3 -[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]- N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético

15



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii), usando la acrilamida preparada como en el Ejemplo 12 paso i), y 3,4-metilenodioxifenetilamina hidrocloreuro y añadiendo 3 equivalentes de trietilamina a la mezcla de reacción.

20

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.74 (1H, s), 10.17–10.11 (1H, m), 8.86–8.41 (4H, m), 6.89–6.82 (3H, m), 6.78–6.69 (2H, m), 5.99 (2H, s), 3.57–2.93 (11H, m), 2.89–2.71 (6H, m), 1.83–1.00 (10H, m).

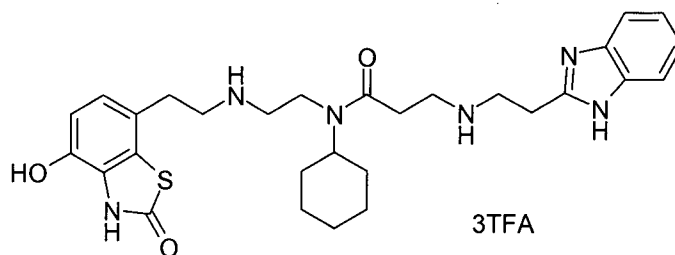
25

MS (Multimodo +) 555.2 [(sal-M)+H]⁺

126

Ejemplo 77

Sal del ácido N^3 -[2-(1*H*-bencimidazol-2-il)etil]- N^1 -ciclohexil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida tris-trifluoroacético



5

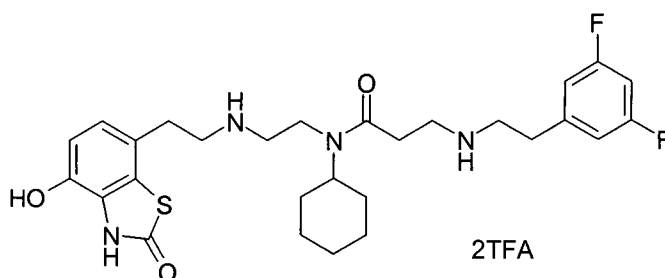
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii), usando la acrilamida preparada como en el ejemplo 12 paso i), y 1*H*-bencimidazol-2-etanamida dihidrocloruro, y añadiendo 3 equivalentes de trietilamina a la mezcla de reacción. La reacción fue incompleta después de 18 h a 50°C, por lo tanto otros 3 equivalentes de trietilamina fueron añadidos, y la mezcla fue agitada a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción fue purificada por adsorción, y luego elusión de un cartucho SCX, antes de la HPLC de fase inversa.

^1H NMR δ (DMSO) 11.74 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.85–8.53 (2H, m), 7.58 (2H, dd), 7.24 (2H, dd), 6.85 (1H, d), 6.76 (1H, q), 3.62–3.42 (5H, m), 3.34–3.21 (4H, m), 3.19–3.06 (2H, m), 3.05–2.95 (2H, m), 2.89–2.75 (4H, m), 1.83–1.01 (10H, m).

MS (Multimodo +) 551.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 78

Sal del ácido N^1 -ciclohexil- N^3 -[2-(3,5-difluorofenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



20

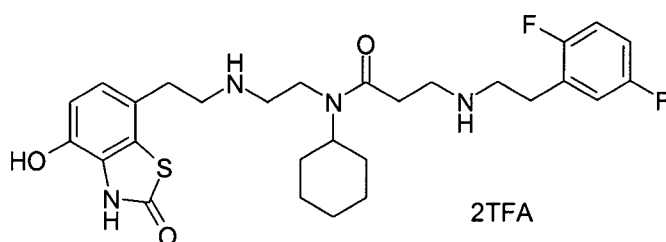
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 76, usando 3,5-difluorofenetilamina hidrocloreto.

¹H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.17–10.11 (1H, m), 8.85–8.48 (4H, m), 7.18–7.02 (3H, m), 6.88–6.83 (1H, m), 6.75 (1H, d), 3.59–3.10 (9H, m), 3.04–2.94 (4H, m), 2.86–2.76 (4H, m), 1.83–1.02 (10H, m).

MS (Multimodo +) 547.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 79

Sal del ácido *N*¹-ciclohexil-*N*³-[2-(2,5-difluorofenil)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



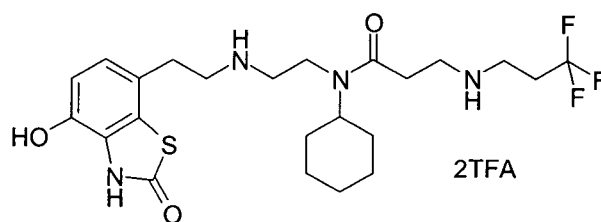
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 76, usando 2,5-difluorofenetilamina hidrocloreto. La mezcla de reacción fue purificada por adsorción, y luego elución de un cartucho SCX, antes de la HPLC de fase inversa.

¹H NMR δ (DMSO) 11.74 (1H, s), 10.14–10.10 (1H, m), 8.74–8.48 (4H, m), 7.31–6.95 (3H, m), 6.88–6.84 (1H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 3.59–3.10 (9H, m), 3.04–2.94 (4H, m), 2.85–2.76 (4H, m), 1.82–1.01 (10H, m).

MS (Multimodo +) 547.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 80

Sal del ácido *N*¹-ciclohexil-*N*³-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(3,3,3-trifluoropropil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



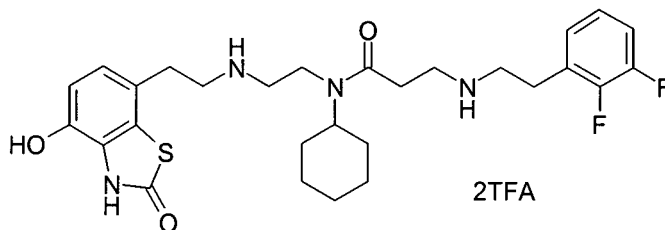
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 76, usando 3,3,3-trifluoropropilamina hidrocloreuro.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.17–10.12 (1H, m), 8.83–8.56 (4H, m), 6.89–6.83 (1H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 3.59–3.06 (9H, m), 3.04–2.96 (2H, m), 2.87–2.65 (6H, m), 1.82–1.01 (10H, m).

MS (Multimodo +) 503.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 81

Sal del ácido *N*¹-ciclohexil-*N*³-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



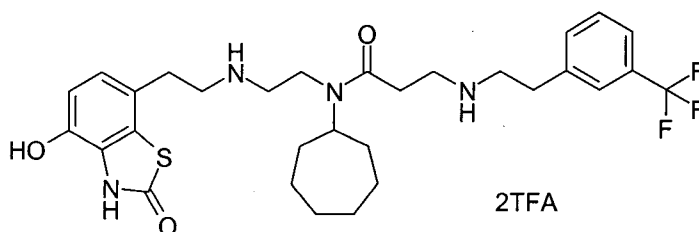
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii), usando la acrilamida preparada como en el Ejemplo 12 paso i), y 2,3-difluorofenetilamina. La mezcla de reacción fue purificada por adsorción, y luego elución de un cartucho SCX, antes de la HPLC de fase inversa.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.16–10.11 (1H, m), 8.83–8.54 (4H, m), 7.40–7.32 (1H, m), 7.24–7.16 (2H, m), 6.89–6.83 (1H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 3.59–3.10 (9H, m), 3.08–2.96 (4H, m), 2.86–2.76 (4H, m), 1.82–1.02 (10H, m).

MS (Multimodo +) 547.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 82

Sal del ácido *N*¹-cicloheptil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-β-alaninamida bis-trifluoroacético



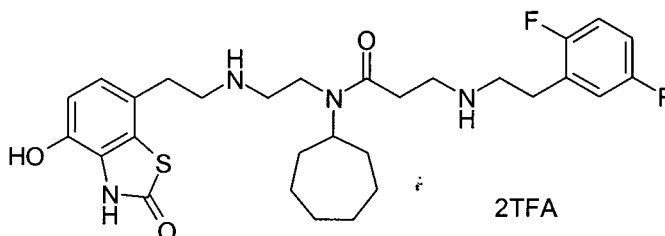
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 36, usando 2-(3-trifluorometilfenil)etilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 7.62–7.55 (4H, m), 6.85 (1H, d), 6.75 (1H, d), 3.72–3.67 (1H, m), 3.47 (2H, t), 3.30–2.82 (14H, m), 1.76–1.46 (12H, m).

MS (Multimodo +) 593.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 83

Sal del ácido *N*¹-cicloheptil-*N*³-[2-(2,5-difluorofenil)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



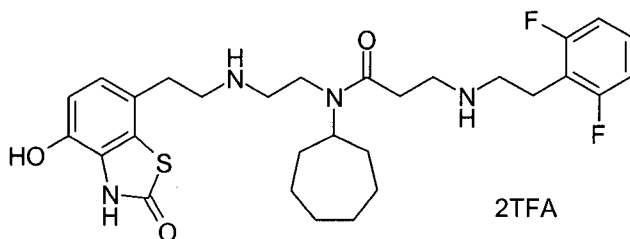
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 54, usando 2,5-difluorofenetilamina hidrocloreuro.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (1H, s), 10.14 (1H, s), 8.64 (4H, s), 7.27 (2H, m), 7.17 (1H, m), 6.87 (1H, m), 6.75 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.17 (6H, m), 3.05 (2H, s), 2.98 (2H, t), 2.82 (4H, m), 1.75–1.60 (8H, m), 1.47 (4H, m).

MS (Multimodo +) 561.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 84

Sal del ácido *N*¹-cicloheptil-*N*³-[2-(2,6-difluorofenil)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



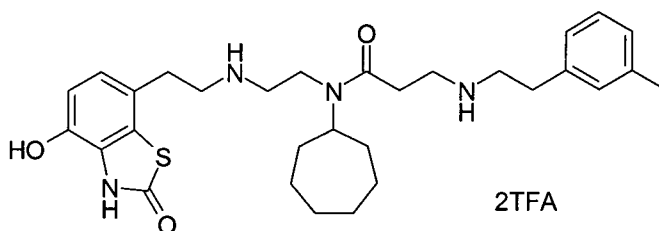
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 54, usando 2,6-difluorofenetilamina hidrocloreuro.

¹H NMR δ_(DMSO) 11.75 (1H, m), 10.14 (1H, m), 8.67 (4H, m), 7.40 (1H, m), 7.13 (2H, m), 6.87 (1H, m), 6.76 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.19 (6H, m), 3.03 (4H, m), 2.82 (4H, m), 1.76–1.60 (8H, m), 1.48 (4H, m).

MS (Multimodo +) 561.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 85

Sal del ácido *N*¹-cicloheptil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 36, usando 3-metilfenetilamina. El residuo fue disuelto en ácido acético en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno.

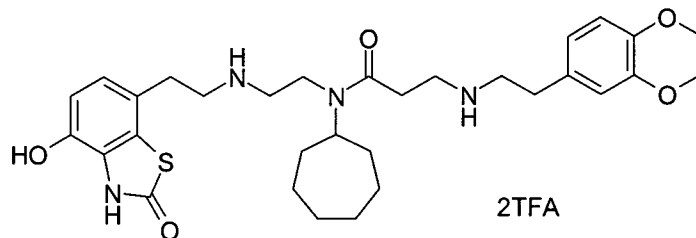
^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11.74 (1H, m), 10.14 (1H, m), 8.63 (2H, s), 8.52 (2H, s), 7.23 (1H, m), 7.07 (3H, m), 6.87 (1H, m), 6.75 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.19 (6H, m), 3.05 (2H, s), 2.89 (2H, m), 2.82 (4H, m), 2.29 (3H, s), 1.75–1.60 (8H, m), 1.48 (4H, m).

MS (Multimodo +) 539.2 [(sal-M)+H] $^+$

5

Ejemplo 86

Sal del ácido N^1 -cicloheptil- N^3 -[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



10

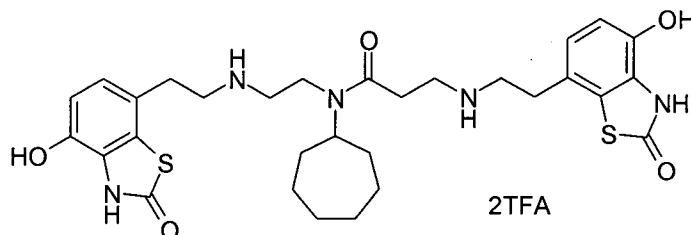
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 85, usando 3,4-dimetoxifenetilamina.

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.15 (1H, m), 8.64 (2H, s), 8.48 (2H, s), 6.91–6.85 (3H, m), 6.79–6.74 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.18 (6H, m), 3.05 (2H, m), 2.84 (6H, m), 1.72–1.60 (8H, m), 1.47 (4H, m).

MS (Multimodo +) 585.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 87

Sal del ácido N^1 -cicloheptil- N^3 -[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida bis-trifluoroacético



25

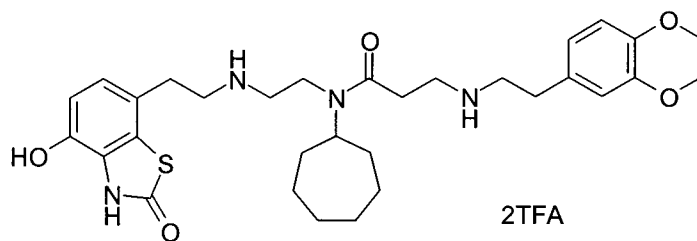
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 54, usando 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3*H*)-ona hidrobromuro.

¹H NMR δ_(DMSO) 6.89 (2H, m), 6.78 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.16 (6H, m), 3.06 (2H, t), 2.84 (6H, m), 1.75–1.60 (8H, m), 1.48 (4H, m).

MS (Multimodo +) 614.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 88

Sal del ácido *N*¹-cicloheptil-*N*³-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



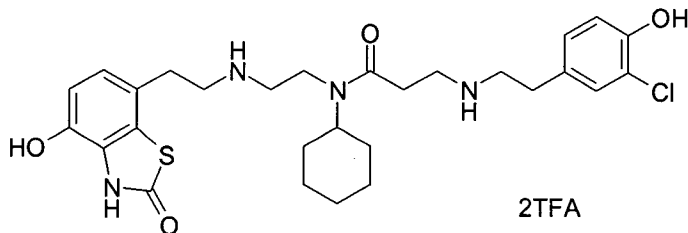
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 85, usando 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 6.89 (1H, m), 6.77 (4H, m), 4.21 (4H, s), 3.67 (1H, m), 3.45 (2H, t), 3.16 (6H, m), 3.05 (2H, t), 2.82 (6H, m), 1.75–1.60 (8H, m), 1.48 (4H, m).

MS (Multimodo +) 583.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 89

Sal del ácido *N*³-[2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etil]-*N*¹-ciclohexil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii), usando 3-cloro-4-hidroxifenetilamina y añadiendo 2 equivalentes de trietilamina a la mezcla de reacción. El residuo fue disuelto en ácido acético glacial en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno.

5

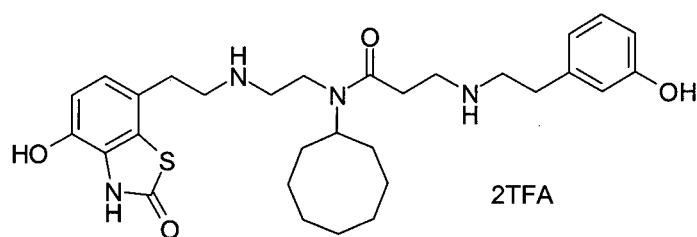
^1H NMR δ (DMSO) 11.75–11.72 (1H, m), 10.18–10.10 (2H, m), 8.87–8.42 (4H, m), 7.27–7.24 (1H, m), 7.03 (1H, dd), 6.92 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.78–6.73 (1H, m), 3.60–3.43 (3H, m), 3.22–3.10 (6H, m), 3.04–2.96 (2H, m), 2.86–2.76 (6H, m), 1.82–1.02 (10H, m).

MS (Multimodo +) 561.2 [(sal-M)+H] $^+$

10

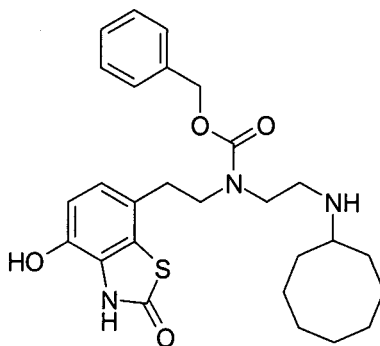
Ejemplo 90

Sal del ácido N^1 -ciclooctil- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



15

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

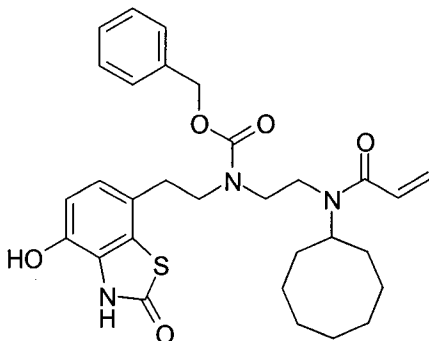


20 El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando ciclooctilamina.

¹H NMR δ_(DMSO) 7.35 (5H, m), 6.74 (2H, m), 5.06 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.38–3.17 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.73 (4H, m), 1.78–1.30 (14H, m).

MS (APCI +) 498 [M+H]⁺

- ii) Bencil {2-[acriloil(ciclooctil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbarnato

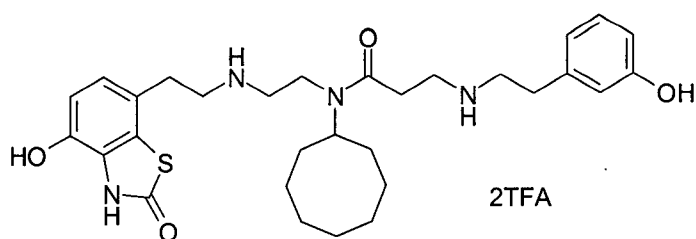


La amina preparada en el ejemplo 90 paso i) (0.2 g) fue disuelta en THF (10 ml), N,N-diisopropiletilamina (0.28 ml) y clorotrimetilsilano (0.107 ml) fueron añadidos, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Acriloil cloruro fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua, extraído con etil acetato, lavada con agua y salmuera, secada (Na_2SO_4 anhidro), filtrada y evaporada para dar el compuesto del subtítulo.

¹H NMR δ (DMSO) 7.43–7.32 (5H, m), 6.77 (1H, m), 6.70 (1H, m), 6.40–5.25 (3H, m), 5.08 (2H, s), 3.42 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.71 (2H, m), 1.73–0.83 (14H, m).

MS (APCI +) 552.2 [M+H]⁺

- iii) Sal del ácido *N*¹-ciclooctil-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-hidroxifenil)etil]-β-alaninamida bis-trifluoroacético



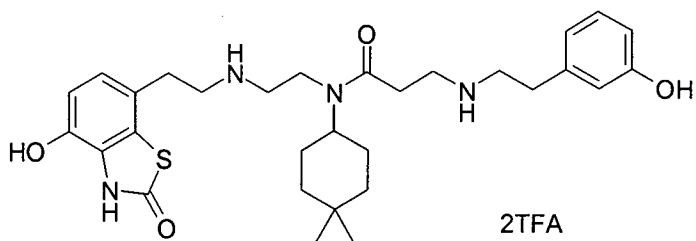
El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 7 paso ii), usando 2 equivalentes de 3-hidroxifenetilamina hidrocloreto, 5 equivalentes de trietilamina, y calentando la mezcla de reacción a 60°C durante 48 h. El residuo fue disuelto en ácido acético glacial en lugar de diclorometano para la desprotección del bromuro de hidrógeno.

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11.74 (1H, s), 10.13 (1H, s), 9.43 (1H, s), 8.59 (2H, s), 8.44 (2H, s), 7.12 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.75 (1H, m), 6.67 (3H, m), 3.76 (1H, m), 3.49–3.33 (2H, m), 3.16 (6H, m), 3.06 (2H, m), 2.82 (6H, m), 1.79–1.43 (14H, m).

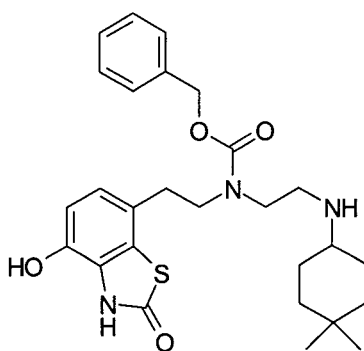
MS (Multimodo +) 555.2 [(sal-M)+H]⁺

Ejemplo 91

Sal del ácido *N*¹-(4,4-dimetilciclohexil)-*N*¹-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



i) Bencil {2-[(4,4-dimetilciclohexil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

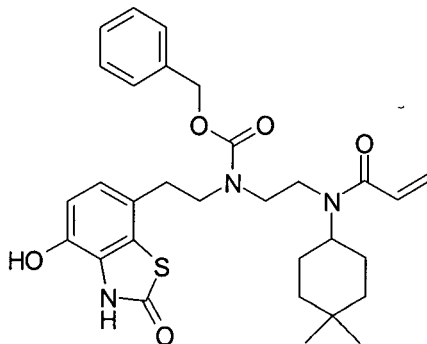


El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 1 paso iii) usando 1.5 equivalentes de 4,4-dimetilciclohexilamina hidrocloreuro y añadiendo 1.5 equivalentes de hidrógeno carbonato de sodio. La mezcla fue agitada toda la noche. Después e la
 5 preparación el residuo fue purificado por cromatografía flash de columna en sílice usando 10% amoníaco metanólico 1M en diclorometano para dar el compuesto del subtítulo.

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 7.41–7.30 (5H, m), 6.81–6.67 (2H, m), 5.07 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.42 (2H, t), 2.95–2.75 (1H, m), 2.75–2.66 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.72 (1H, m), 1.64 (1H, m),
 10 1.42–1.06 (6H, m), 0.87 (6H, m).

MS (APCI +) 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ii) Bencil {2-[acriloil(4,4-dimetilciclohexil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

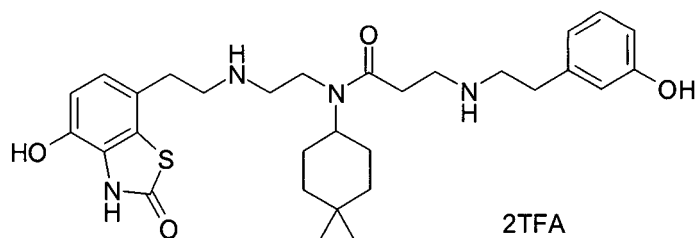


El compuesto del subtítulo fue preparado por el método del ejemplo 90 paso ii) usando la amina preparada en el ejemplo 91 paso i).

$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 7.36 (5H, m), 7.24 (1H, m), 7.16 (1H, m), 6.82–6.63 (2H, m), 6.18–5.95 (1H, m), 5.08 (2H, m), 3.52–2.97 (7H, m), 2.68 (2H, m), 1.70–1.01 (8H, m), 0.88 (6H, m).

MS (APCI +) 552.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

iii) Sal del ácido N^1 -(4,4-dimetilciclohexil)- N^1 -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N^3 -[2-(3-hidroxifenil)etil]- β -alaninamida bis-trifluoroacético



5

El compuesto del título fue preparado por el método del ejemplo 90 paso iii) usando la acrilamida como fue preparada en el ejemplo 91 paso ii).

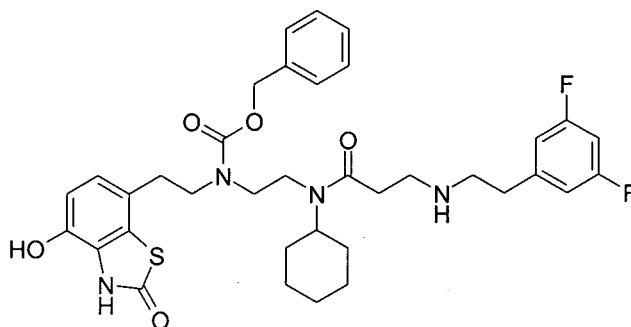
^1H NMR δ (DMSO) 11.73 (1H, s), 10.12 (1H, s), 9.41 (1H, s), 8.57 (2H, s), 8.44 (2H, s), 7.12 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.75 (1H, m), 6.66 (3H, m), 3.50 (3H, m), 3.16 (6H, m), 3.01 (2H, m), 2.81 (6H, m), 1.64 (2H, m), 1.46 (4H, m), 1.32 (2H, m), 0.95 (3H, s), 0.91 (3H, s).

MS (Multimodo +) 555.2 [(sal-M)+H] $^+$

Ejemplo 92

15 Sal de N -Ciclohexil- N^3 -[2-(3,5-difluorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida dihidrobromuro

i) Bencil [2-(ciclohexil { N -[2-(3,5-difluorofenil)etil]- β -alanil} amino)etil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



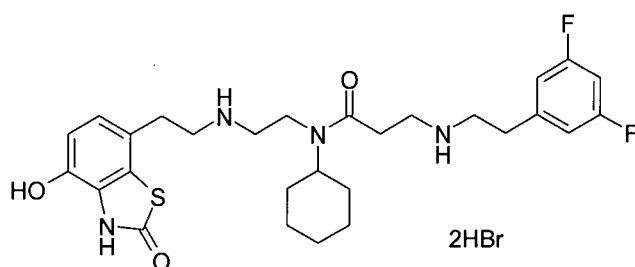
20

Bencil {2-[acriloil(ciclohexil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato preparada como en el Ejemplo 12 paso i) (0.33 g), trietilamina (0.176 mL) y 3,5-difluorofenetilamina hidrocloreuro (0.244 g) fueron agitados en etanol (3 mL) a 60°C durante 44 h. La mezcla fue enfriada hasta la temperatura

ambiente, apagada con agua (30 mL), extraída con etil acetato (50 mL), los extractos orgánicos lavados con salmuera, secados (Na_2SO_4), filtrados y evaporados al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice con 10% metanol/diclorometano como eluyente. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para producir el producto del subtítulo (0.35 g) como una goma incolora.

MS: APCI (+va): 681 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ii) sal de *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3,5-difluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida dihidrobromuro



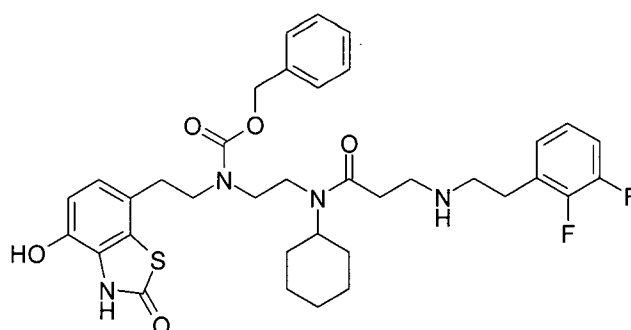
Bromuro de hidrógeno/ácido acético (33%, 2 mL) fue añadido a una solución de carbamato del paso i) (0.350 g) en ácido acético (2 mL) y la reacción fue agitada durante 1 h. La solución fue diluida con *t*-butil metil éter (20 mL) y el precipitado resultante filtrado, lavado con más *t*-butil metil éter (10 mL) y secado para producir un sólido color melocotón. El sólido fue formado una pasta en etanol (7.5 mL), filtrado y secado para producir el producto del título (0.22 g) como un sólido blanco.

¹H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 10.07 (1H, s), 7.14 (1H, m), 7.07 (2H, m), 6.88 (1H, m), 6.75 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.48 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.15 (4H, m), 3.00 (4H, m), 2.83 (4H, m), 1.79 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.56–1.23 (4H, m), 1.10 (1H, m)

Ejemplo 93

Sal de *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida dihidrobromuro

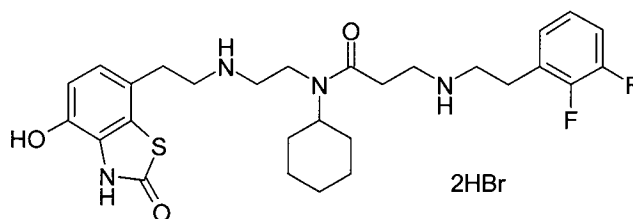
i) Bencil [2-(ciclohexil {*N*-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-β-alanil} amino)etil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



Bencil 2-(N-ciclohexilacrilamido)etil(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato preparada como en el Ejemplo 12 paso i) (0.33 g), 2,3-difluorofenetilamina hidrocloreto (0.244 g) y trietilamina (0.176 mL) fueron disueltos en etanol (3 mL) y calentados a 60°C durante 48 h. La mezcla fue enfriada hasta la temperatura ambiente, apagada con agua, extraída con etil acetato, lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío para producir el producto del subtítulo (0.420 g) como una goma marrón claro.

MS: APCI (+va): 681 [M+H]⁺

ii) sal de *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida dihidrobromuro



Una solución del carbamato del paso (i) (0.4 g) en ácido acético (2 mL) fue tratada con bromuro de hidrógeno/ácido acético (33%, 2 mL) y agitada durante 1 h. Tolueno (10 mL) fue añadido, la mezcla fue evaporada al vacío, el residuo purificado por HPLC de fase inversa con 0.2% TFA acuoso/acetonitrilo como eluyente y las fracciones puras evaporadas al vacío. El residuo sólido fue disuelto en una mezcla de etanol (5 mL) y acetonitrilo (15 mL) y tratado con ácido bromhídrico en acetonitrilo acuoso (16%, 1.8 mL). Un sólido precipitó gradualmente y fue filtrado, lavado con acetonitrilo y formado una pasta en etanol. El sólido fue filtrado, lavado con poco etanol y secado para producir el producto del título (0.036 g) como un sólido blanco.

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 10.07 (1H, s), 8.49 (4H, m), 7.36 (1H, m), 7.21 (2H, m), 6.88 (1H, m), 6.76 (1H, m), 3.52 (3H, m), 3.28–2.95 (6H, m), 3.14 (2H, m), 3.03 (4H, m), 2.82 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.33 (2H, m), 1.09 (1H, m)
MS: APCI (+ve): 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$

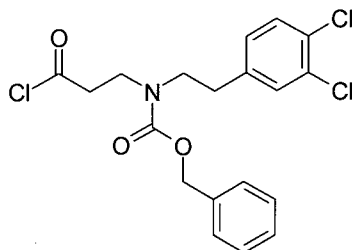
5

Ejemplo 94

Sal de N^3 -[2-(3,4-Diclorofenil)etil]- N -(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- N -(tetrahidro-2H-piran-4-il)- β -alaninamida dihidrobromuro

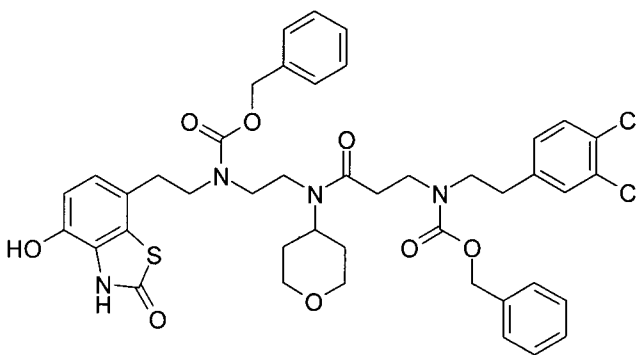
10

i) Bencil 3-cloro-3-oxopropil(3,4-diclorofenil)carbamato



Ácido 3-((Benciloxycarbonil)(3,4-diclorofenil)amino)propanoico (0.5 g), preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 paso iv), pero usando 2,3-diclorofenilamina en vez de fenetilamina, fue disuelto en diclorometano (10 mL) y tratado con oxalil cloruro (0.132 mL) y DMF (0.05 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas, y el solvente fue eliminado al vacío para dar un aceite que fue usado en el paso ii) directamente.

ii) Bencil {2-[{ N -[(benciloxi)carbonil]- N -[2-(3,4-diclorofenil)etil]- β -alanil}(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



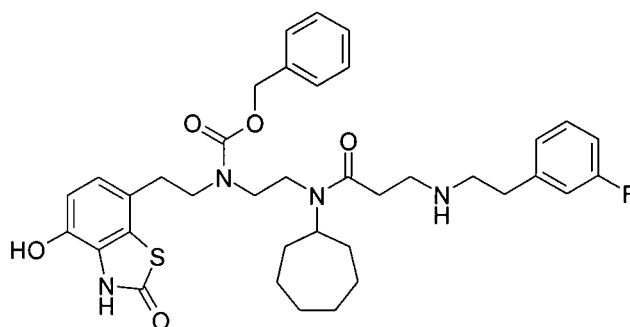
¹H NMR δ_(DMSO) 11.81–11.65 (1H, m), 10.06 (1H, m), 8.81–8.38 (4H, m), 7.58–7.53 (2H, m), 7.30 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 6.77 (1H, d), 3.95–3.90 (3H, m), 3.57 (2H, d), 3.46–3.37 (2H, m), 3.29–3.13 (6H, m), 3.10–3.01 (4H, m), 2.98–2.89 (4H, m), 1.84–1.61 (4H, m)

5	CHNS	Requerido	C: 43.62%	H: 4.88%	N: 7.54%	S: 4.31%
		Encontrado	C: 42.64%	H: 4.77%	N: 7.59%	S: 4.30%

Ejemplo 95

Sal de *N*-Cicloheptil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-
10 dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida dihidrobromuro

i) Bencil [2-(cicloheptil {*N*-[2-(3-fluorofenil)etil]-β-alanil} amino)etil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

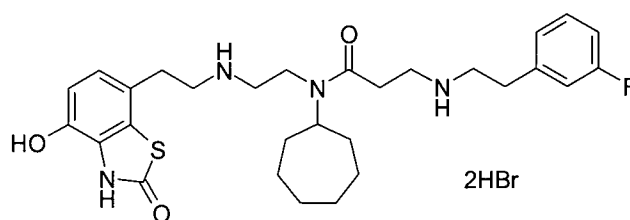


15 2-(3-Fluorofenil)etanamina (0.573 mL) fue añadido a bencil {2-[acriloil(cicloheptil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato, preparado como en el Ejemplo 23 paso ii), (0.786 g) en etanol (15 mL). La solución resultante fue agitada a 50°C durante 32 h. Los volátiles fueron eliminados al vacío y el material crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de
20 elusión 0.5:0.5:19 s 1:7:13 7M NH₃ en metanol:etanol:etil acetato. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para producir el producto del subtítulo (0.759 g) como una espuma amarilla pálida.

¹H NMR 90°C δ_(DMSO) δ 7.38–7.24 (6H, m), 7.03–6.98 (2H, m), 6.93 (1H, td), 6.74 (1H, d), 6.68 (1H, d), 5.07 (2H, s), 3.72–3.64 (1H, m), 3.44 (2H, t), 3.23–2.71 (14H, m), 1.61–1.36 (12H, m)

MS: APCI (+va): 677 [M+H]⁺

ii) sal de *N*-Cicloheptil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida dihidrobromuro



Bromuro de hidrógeno (33% en ácido acético) (2.031 mL) fue añadido al producto del
 5 paso i) (0.759 g) en ácido acético (3 mL) a 0 °C. La solución resultante fue agitada a
 temperatura ambiente durante 2 h, luego *t*-butil metil éter (10 mL) fue añadido y la mezcla
 agitada durante 10 min. Un sólido gomoso se formó, el cual fue filtrado y triturado con *t*-
 butil metil éter (4 x 5 mL) para formar un sólido naranja muy pálido (0.888 g), el cual fue
 10 recristalizado del etanol caliente (~12 mL). Se dejaron formar cristales blancos durante 4 h,
 los que fueron filtrados y secados para dar el producto del título (0.475 g).

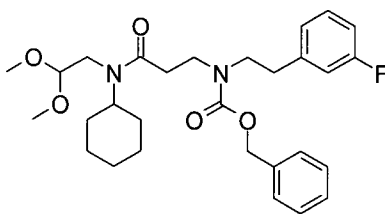
¹H NMR 90°C δ_(DMSO) 7.37 (1H, q), 7.14–7.10 (2H, m), 7.07–7.03 (1H, m), 6.88 (1H, d),
 6.75 (1H, d), 3.74–3.68 (1H, m), 3.53–3.49 (2H, m), 3.28–2.84 (14H, m), 1.78–1.46 (12H,
 m)

15

Ejemplo 96

Sal de *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida dihidrobromuro

20 i) Bencil {3-[ciclohexil(2,2-dimetoxietil)amino]-3-oxopropil}[2-(3-fluorofenil)etil]carbamato

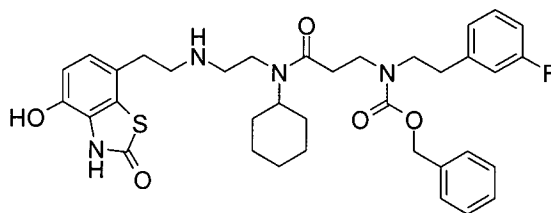


A una solución de *N*-[(benciloxi)carbonil]-*N*-[2-(3-fluorofenil)etil]-β-alanina (5g),
 preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 paso iv) pero usando 3-
 25 fluorofenetilamina en vez de fenetilamina, disuelto en diclorometano (50 mL) con
 agitación bajo nitrógeno fue añadido dimetilformamida (2 gotas) seguido por oxalil cloruro

(1.64 mL) por goteo durante 10 min. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, concentrada al vacío y redissuelta en diclorometano (25 mL). La solución fue añadida por goteo a una mezcla preformada de N-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina (2.71 g) y trietilamina (3.0 mL) en diclorometano (25 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla fue
5 agitada a 0°C durante 1 h, luego agua (25 mL) fue añadida y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 2M, bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera antes de ser secada (MgSO₄) filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (7.45 g) como un aceite.

10 ¹H NMR δ_(DMSO) 7.35 (5H, s), 7.25–7.15 (1H, m), 7.02–6.76 (3H, m), 5.12 (2H, d), 4.62–4.52 (1H, m), 4.39–4.26 (0.5H, m), 4.23–4.09 (0.5H, m), 3.59–3.46 (4H, m), 3.38 (6H, s), 3.35–3.23 (2H, m), 2.92–2.45 (4H, m), 1.88–0.99 (10H, m)
MS: APCI (+ve): 515 [M+H]⁺

15 ii) Bencil {3-[ciclohexil(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-3-oxopropil}[2-(3-fluorofenil)etil]carbamato



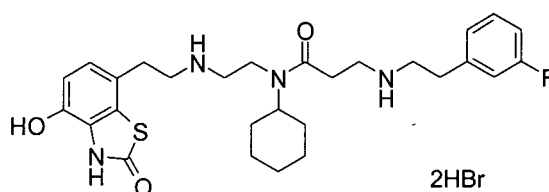
Ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (10.4 g) fue añadido a una solución del producto del paso i) (9.4g) en diclorometano (94 mL). La mezcla fue agitada a temperatura
20 ambiente durante 40 min. y una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (4.6 g) en agua (100 mL) fue añadido. Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL) y agua (50 mL) antes de ser secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas. El aceite resultante fue redissuelto en N-metilpirrolidinona (30 mL) y añadido a una solución de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxi-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona hidrobromuro (6.0 g) y trietilamina (2.9 mL) en N-metilpirrolidinona (30 mL) y agua (3 mL). Triacetoxiborohidruro de sodio (6.0 g) fue
25 añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h antes de ser vertida en agua (600 mL) y extraída con etil acetato (2 x 150 mL). La capa orgánica fue lavada con cloruro de sodio acuoso (100 mL). Un sólido precipitó de la capa orgánica, el cual fue

parcialmente concentrado al vacío, y el precipitado fue recogido por filtración y lavado con etil acetato para dar el compuesto del subtítulo (7.7 g) como un sólido incoloro.

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ δ 7.41–7.24 (5H, m), 7.10–6.93 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.77 (1H, m), 5.05 (2H, d), 3.63–3.26 (8H, m), 3.13–3.01 (2H, m), 2.99–2.76 (6H, m), 2.62–2.52 (1H, m), 1.79–0.95 (10H, m)

MS: APCI (+va): 663 $[\text{M}+\text{H}]^+$

iii) sal de *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida dihidrobromuro



A una solución del producto del paso ii) (1 g) en ácido acético (3 mL) agitada a temperatura ambiente fue añadido ácido bromhídrico en ácido acético (33%, 3 mL). La mezcla fue agitada durante 80 min. y luego tert-butil metil éter (8 mL) fue añadido. La mezcla fue agitada durante 5 min. y luego filtrada, lavando con t-butil metil éter (8 mL). La purificación por recristalización del etanol caliente (20 mL) dio el compuesto del título (0.82 g) como un sólido.

^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 11.72 (1H, s), 10.08 (1H, s), 8.60 (4H, s), 7.39 (1H, q), 7.22–7.03 (3H, m), 6.88 (1H, d), 6.81–6.72 (1H, m), 3.65–3.47 (3H, m), 3.32–3.08 (6H, m), 3.07–2.95 (4H, m), 2.94–2.81 (4H, m), 1.76 (3H, t), 1.68–1.22 (5H, m), 1.19–1.02 (2H, m)

MS: APCI (+va): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 97

Sal de *N*-Ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)- β -alaninamida di-D-mandelato

Una porción del dihidrobromuro del Ejemplo 96 fue suspendido en tetrahidrofurano y agua (5:1), tratado con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (3 eq. mol) en agua, y la mezcla agitada durante 15 min. El tetrahidrofurano fue eliminado al vacío,

cloruro de sodio fue añadido, y la mezcla fue extraída con cloroformo. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas (Na_2SO_4), filtradas y tratadas con una solución de ácido D-mandélico (3 eq. mol) en acetonitrilo (40 mL). La mezcla fue agitada durante 2 h, filtrada, lavada con acetonitrilo y secada para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

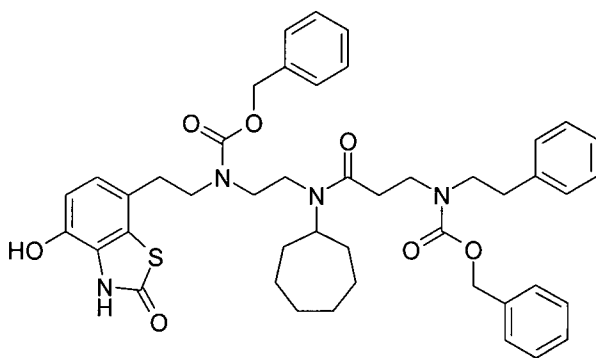
^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.40 (4H, d), 7.38–7.14 (7H, m), 7.05 (3H, t), 6.82–6.67 (2H, m), 4.75–4.69 (2H, m), 4.10–3.97 (0.5H, m), 3.53–3.44 (0.5H, m), 3.35–3.22 (2H, m), 3.07–2.97 (4H, m), 2.92–2.73 (6H, m), 2.72–2.61 (4H, m), 1.78–1.69 (2H, m), 1.65–1.55 (2H, m), 1.52–1.17 (5H, m), 1.13–1.00 (1H, m)

MS: APCI (+va): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 98

Sal de *N*-Cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)- β -alaninamida dihidrobromuro

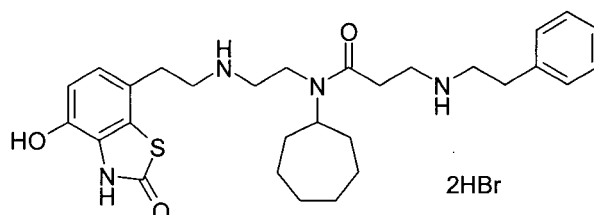
i) Bencil {3-[(2-{[(benciloxi)carbonil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)(cicloheptil)amino]-3-oxopropil}(2-feniletil)carbamato



Clorotrimetilsilano (1.323 mL) fue añadido a una solución enfriada (0°C) de bencil 2-(cicloheptilamino)etil(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etil)carbamato, preparada como en el Ejemplo 23 paso i) (1.260g) y trietilamina (1.81 mL) en diclorometano (35 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2h y luego una solución de bencil 3-cloro-3-oxopropil(fenetil)carbamato, preparada como en el Ejemplo 5 paso ii) (0.991g) en diclorometano (10 mL) fue añadida. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4h y luego diluida con etil acetato y lavada con ácido clorhídrico 2M (x2) e hidrógeno carbonato de sodio saturado. La capa

orgánica fue separada, lavada con agua y salmuera saturada, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (Biotage), gradiente de elución 1 a 6% metanol en diclorometano. Las fracciones conteniendo el producto fueron evaporadas hasta secarse para producir el producto como una espuma amarilla (1.416g). El material fue usado en el próximo paso directamente.

ii) sal de *N*-Cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida dihidrobromuro



Bromuro de hidrógeno (33% en ácido acético) (0.54 mL) fue añadido al producto del paso i) (0.238g) en ácido acético (0.8 mL) a 0°C. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2h y luego *t*-butil metil éter (3 mL) fue añadido y la mezcla agitada durante 10 min. Un sólido gomoso se formó, el cual fue filtrado y triturado con *t*-butil metil éter (4 x 3 mL) para formar un sólido naranja pálido (0.888g). El sólido fue secado a 45°C durante 1h luego recristalizado del etanol caliente (~3 mL) para producir el producto del título como un sólido blanco (0.040g).

¹H NMR δ_(DMSO) 11.74 (1H, s), 10.10–10.08 (1H, m), 8.72–8.39 (4H, m), 7.38–7.25 (5H, m), 6.91–6.86 (1H, m), 6.77–6.74 (1H, m), 3.73–3.65 (1H, m), 3.49–2.80 (16H, m), 1.80–1.46 (12H, m)

MS: APCI (+va): 525 [M+H]⁺

Ejemplo 99

Sal de *N*-Cicloheptil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida dibenzoato

Una porción del dihidrobromuro preparado de acuerdo con el Ejemplo 98 fue suspendido en tetrahidrofurano y agua (5:1), tratado con una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (3 eq. mol) en agua, y la mezcla agitada durante 30 min. La mezcla fue diluida con 2-metil tetrahidrofurano y la capa acuosa separada. La capa orgánica fue evaporada y el

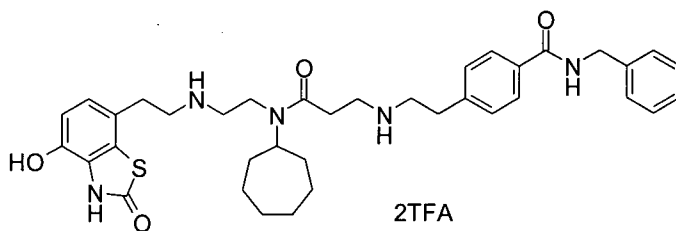
residuo fue disuelto en 2-metil tetrahidrofurano, lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y evaporado. El sólido residual fue formado una pasta con acetonitrilo durante 24h, y la base libre de sólido recogida por filtración.

- 5 La base libre de sólido fue disuelta en metanol y tratada con ácido benzoico (2.1 eq. mol). La solución resultante fue calentada hasta 45°C y diluida con acetonitrilo con lo cual el aceite fue precipitado. Una semilla de dibenzoato fue añadida y la mezcla fue calentada a 45°C por ~1h. Un precipitado espeso se formó el cual agitado a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido fue recogido por filtración, lavado con MeCN/10% MeOH helado
10 y secado al vacío a 40°C durante 2h para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

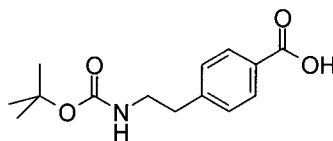
¹H NMR δ (DMSO) 7.93 (4H, d), 7.53–49 (2H, m), 7.41 (4H, m), 7.29–7.22 (5H, m), 6.82 (2H, m), 6.71 (2H, m), 4.0 (0.5H, m), 3.65 (0.5H, m), 3.27 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.9–2.6 (6H, m), 2.51–2.49 (6H, m), 1.69–1.41 (6H, m)
15 MS: APCI (+va): 525 [M+H]⁺

Ejemplo 100

Sal del ácido *N*-bencil-4-[2-({3-[cicloheptil(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-
20 1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-3-oxopropil}amino)etil]benzamida bis-trifluoroacético



i) ácido 4-(2-tert-Butoxycarbonilaminoetil) benzoico

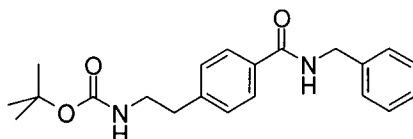


- 25 Una solución de hidróxido de sodio (0.398g) en agua (5 mL) fue añadida a una suspensión agitada de ácido 4-(2-aminoetil)- benzoico hidrocloreto (0.822g) en 1,4-dioxano (10 mL). Después que la mezcla se había hecho homogénea fue enfriada (0°C) y Boc-anhidruro (1.196g) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente

durante 18h y luego parcialmente concentrada al vacío y diluida con etil acetato. Ácido clorhídrico acuoso 2M fue añadido hasta que la solución estuvo a pH 1 y luego las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con más etil acetato. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua, cloruro de sodio acuoso saturado, luego secados (Na_2SO_4) y los volátiles evaporados para producir un sólido blanco (0.762g) que fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

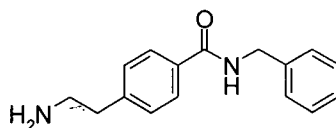
^1H NMR $\delta_{(\text{DMSO})}$ 7.85 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.89 (1H, t), 3.16 (2H, q), 2.76 (2H, t), 1.35 (9H, s).

ii) tert-butil éster del ácido [2-(4-Bencilcarbamoilfenil)etil]carbámico



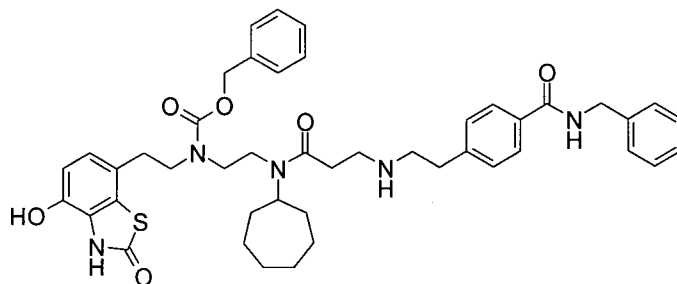
Ácido 4-(2-tert-Butoxicarbonilaminoetil) benzoico (0.307g) fue disuelto en metanol (5 mL) y tratado con dietilisopropilamina (0.605 mL) y bencilamina (0.379 mL). La mezcla fue enfriada (0°C) y luego HATU (1.32g) fue añadido en porciones. La mezcla de reacción fue agitada durante 48h a temperatura ambiente, luego parcialmente concentrada al vacío y particionada entre ácido clorhídrico acuoso 2M y etil acetato. La capa orgánica fue lavada con más ácido clorhídrico acuoso, bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua, cloruro de sodio acuoso saturado, y luego secada (Na_2SO_4) y concentrada para producir un aceite incoloro (>0.41g) que fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

iii) 4-(2-Aminoetil)-N-bencilbenzamida hidrocloreto



Ácido clorhídrico metanólico fue preparado añadiendo acetyl cloruro (0.411 mL) a metanol enfriado (0°C) (5 mL) y agitando la solución durante 1 h. Luego fue añadido a una solución enfriada (0°C) de tert-butil éster del ácido [2-(4-bencilcarbamoilfenil)etil]carbámico del paso ii) (0.41g) en metanol (5 mL) y la mezcla de reacción agitada durante 1.5h antes de la concentración al vacío para producir un sólido amarillo pálido. El material fue usado directamente en el próximo paso.

iv) Bencil {2-[[*N*-(2-{4-[(bencilamino)carbonil]fenil}etil)- β -alanil](cicloheptil)amino]etil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

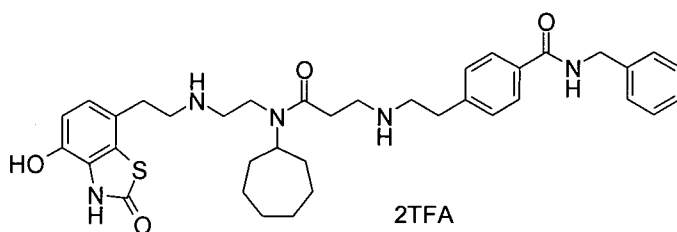


- 5 Trietilamina (0.9 mL) y etanol (4 mL) fueron añadidos a 4-(2-aminoetil)-*N*-bencilbenzamida hidrocloreto crudo (0.336g) y luego los volátiles fueron evaporados. El sólido resultante y la acrilamida del Ejemplo 23 paso ii) (0.15g) fueron suspendidos en etanol (4 mL) y se añadió trietilamina (0.156 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 55°C durante 32 h y luego enfriada y los volátiles evaporados. La mezcla cruda fue
- 10 purificada primero mediante un cartucho SCX y en segundo lugar por cromatografía flash (Isoluto, 1:3:16 a 1:7:12 7M NH₃ en metanol:etanol:etil acetato) para producir el producto como un aceite amarillo (42 mg).

MS: APCI (+va): 792 [M+H]⁺

15

v) *N*-Bencil-4-[2-({3-[cicloheptil(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)amino]-3-oxopropil}amino)etil]benzamida



- El producto del paso iv) (0.106g) fue disuelto en diclorometano (1.5 mL) y enfriado hasta
- 20 0°C. Ácido bromhídrico en ácido acético (33%, 0.6 mL) fue añadido por goteo. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h y luego concentrada y azeotropizada con tolueno (x 3) y metanol (x 3). El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (75-5% de 0.2% TFA acuoso en acetonitrilo) para producir el producto como un sólido blanco (0.027g).

25

151

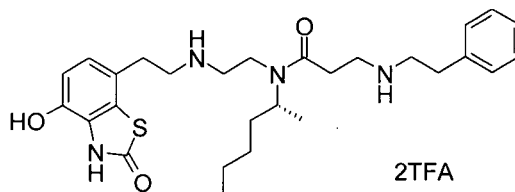
¹H NMR 90°C δ_(DMSO) 8.70 (1H, t), 7.86 (2H, d), 7.37–7.20 (7H, m), 6.86 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.48 (2H, d), 3.72–3.67 (1H, m), 3.48 (2H, t), 3.29–2.82 (14H, m), 1.76–1.45 (12H, m)

MS: APCI (+ve): 658 [M+H]⁺

5

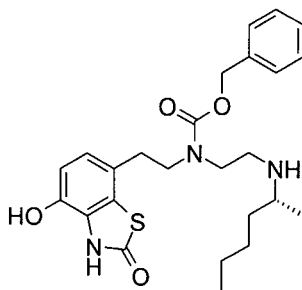
Ejemplo 101

Sal del ácido *N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-[(1*R*)-1-metilpentil]-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



10

i) Bencil [2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil](2-{[(1*R*)-1-metilpentil]amino}etil)carbamato



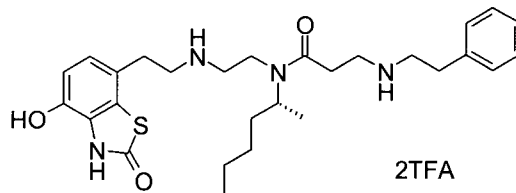
El aldehído del Ejemplo 1 paso ii) (0.5g) y 1(*R*)-metilpentilamina (0.197g) fueron disueltos en una mezcla de THF (20 mL) y agua (2 mL) y agitados durante 30 min. Ácido acético (0.111 mL) fue añadido, la mezcla agitada durante 15 min., y luego cianoborohidruro de sodio (0.122g) fue añadido, y la mezcla agitada durante unas 20 h adicionales. La reacción fue diluida con etil acetato (50 mL), lavada con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 10% (1M NH₃:metanol)/diclorometano para dar el compuesto del subtítulo (0.25g), como una goma incolora.

¹H NMR δ_(DMSO) 7.34 (5H, m), 6.73 (2H, m), 5.06 (2H, m), 3.43 (2H, t), 3.32 (2H, m), 3.09–2.77 (3H, m), 2.70 (2H, m), 2.43 (2H, m), 1.61–0.99 (7H, m), 0.87 (3H, m)

25

MS: APCI (+va): 472 [M+H]⁺

ii) Sal del ácido *N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-[(1*R*)-1-metilpentil]-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



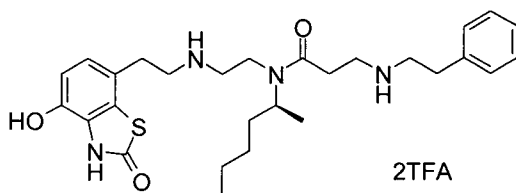
La amina del paso i) (0.12g) fue disuelta en diclorometano (5 mL), se añadió trietilamina (0.076 mL), seguido por el cloruro ácido del Ejemplo 2 paso v) (0.135g) y agitada durante 20 h. 1M NH₃/metanol (2 mL) fue añadido y la mezcla agitada durante 30 min., luego apagada con agua, extraída con etil acetato, lavada con salmuera, secada (Na²SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue disuelto en ácido acético (1 mL), se añadió ácido bromhídrico en ácido acético (33%, 1 mL) y la mezcla agitada durante 1 h. Tolueno fue añadido, y la mezcla evaporada al vacío, redissuelta en acetonitrilo, tolueno añadido y evaporada al vacío una vez más. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa eluyendo con TFA acuoso/acetonitrilo para dar el compuesto del título (0.07g) como un sólido blanco.

¹H NMR δ_(DMSO) 10.14 (1H, s), 8.74–8.46 (4H, m), 7.34 (2H, m), 7.27 (3H, m), 6.86 (1H, m), 6.75 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.49 (2H, m), 3.36 (6H, m), 3.02 (2H, m), 2.93 (2H, m), 2.79 (4H, m), 1.47 (2H, m), 1.35–1.17 (4H, m), 1.15 (3H, d), 0.88 (3H, t)

MS: APCI (+va): 513 [M+H]⁺

Ejemplo 102

Sal del ácido *N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-*N*-[(1*S*)-1-metilpentil]-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético

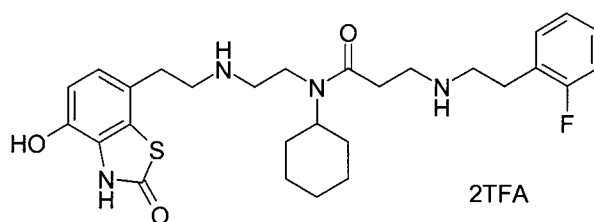


El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 98, pero usando 1(S)-metilpentilamina en el paso i), para dar el producto como un sólido blanco.

- 5 $^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 10.17 (1H, s), 7.34 (2H, m), 7.27 (3H, m), 6.87 (1H, m), 6.76 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.49 (2H, m), 3.18 (6H, m), 3.03 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.80 (4H, m), 1.46 (2H, m), 1.33–1.15 (4H, m), 1.15 (3H, d), 0.88 (3H, t)
MS: APCI (+va): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Ejemplo 103**

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético

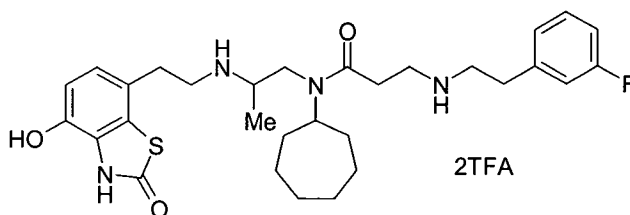


- El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 15, pero usando 2-fluorofenetilamina, para dar un sólido blanco.

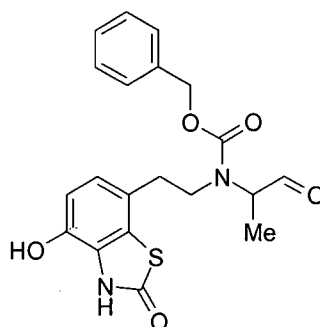
- $^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$ 11.73 (1H, s), 10.21–10.15 (1H, m), 8.98–8.62 (4H, m), 7.39–7.30 (2H, m), 7.24–7.16 (2H, m), 6.89–6.84 (1H, m), 6.78–6.74 (1H, m), 3.60–2.95 (13H, m), 2.87–2.77 (4H, m), 1.82–1.03 (10H, m)
20 MS: APCI (+va): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 104

- Sal del ácido *N*-cicloheptil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético**



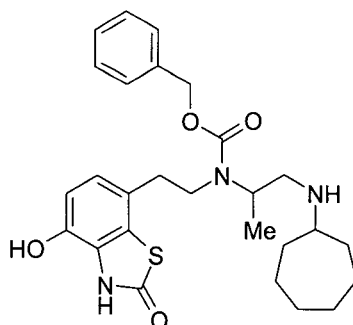
i) Bencil [2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil](1-metil-2-oxoetil)carbamato



Bicarbonato de sodio (1.16g) fue añadido a una solución de 7-(2-amino-etil)-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona hidrobromuro (4.0g) en agua (30 mL) y THF (60 mL), y la mezcla fue agitada durante 15min. Ácido acético (1.57 mL) fue añadido, seguido por 1,1-dimetoxiacetona (1.98 mL) y la mezcla fue agitada durante 30min. La reacción fue luego enfriada en hielo y cianoborohidruro de sodio (1.73g) fue añadido en porciones durante 10min. La mezcla de reacción fue agitada durante tres días, y luego EtOAc (100 mL) y una solución de NaHCO₃ (3.46g) en agua (50 mL) fue añadida y la mezcla agitada vigorosamente. Bencil cloroformato (1.45 mL) fue añadido y después de 3h una porción adicional de bencil cloroformato (0.725 mL) fue añadido. Después de 2h la fase orgánica fue separada, lavada con agua, y luego 0.1M HCl, agua y salmuera. La solución resultante fue evaporada y el residuo fue redisoluto en acetona (75 mL), HCl 2M (50 mL) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 2 días. La acetona fue evaporada, y el acuoso fue extraído en EtOAc. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada y evaporada produciendo una espuma blanca (5g). La LC-MS mostró que el componente principal era una mezcla de aldehído deseado y el hidrato correspondiente (M+H 419/401). El aldehído crudo fue usado directamente en el próximo paso.

20

ii) Bencil [2-(cicloheptilamino)-1-metiletil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato

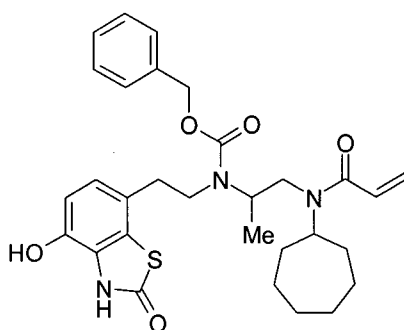


A una solución de bencil [2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil](1-metil-2-oxoetil)carbamato (2.5g) en THF (60 mL) y agua (10 mL) fue añadido cicloheptilamina (1.59 mL). La reacción se dejó agitar durante 30min y luego ácido acético (0.714 mL) fue añadido, y la reacción fue agitada durante otros 30min. Cianoborohidruro de sodio (0.784g) fue añadido y agitada a TA toda la noche. NaHCO₃ saturado fue añadido y la reacción fue agitada durante 15min, luego fue diluida con EtOAc (100 mL). Las fases fueron separadas, el acuoso fue extraído con EtOAc, y los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados y evaporados para producir un aceite (5g). El aceite fue tomado en MeOH y aplicado a un cartucho SCX (prehumedecido con MeOH), y luego lavado con MeOH, y eluido con MeOH-10% 0.880 amoníaco. La evaporación produjo una espuma roja que fue disuelta en EtOAc, lavada con 0.25M HCl, solución de NaHCO₃, secada y evaporada produciendo el producto del subtítulo como una espuma amarilla (460mg)

¹H NMR δ_(DMSO) 7.44–7.28 (m, 5H), 6.82–6.61 (m, 2H), 5.15–5.08 (m, 2H), 4.01–3.93 (m, 1H), 3.28–3.18 (m, 2H), 2.77–2.65 (m, 2H), 2.55–2.40 (m, 4H), 1.75–1.59 (m, 2H), 1.60–1.37 (m, 7H), 1.36–1.12 (m, 5H), 1.07–0.97 (m, 3H)

MS: APCI (+va): 498 [M+H]⁺

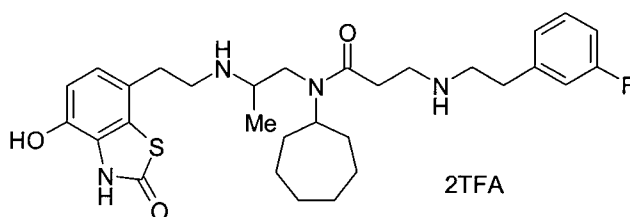
iii) Bencil {2-[acriloil(cicloheptil)amino]-1-metiletil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato



A una solución de Bencil [2-(cicloheptilamino)-1-metiletil][2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato (0.46g) en CH₂Cl₂ (10 mL) fue añadido trietilamina (0.773 mL) y trimetilsilil cloruro (0.586 mL) y la mezcla fue agitada durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue enfriada en hielo y acriloil cloruro (0.0976 mL) fue añadido. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la TA, diluida con CH₂Cl₂ y lavada con HCl 2M y salmuera. El secado y la evaporación produjeron una espuma naranja (470mg), que fue usada directamente en el próximo paso.

MS: APCI (+va): 552 [M+H]⁺

iv) Sal del ácido *N*-cicloheptil-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



15

Bencil {2-[acriloil(cicloheptil)amino]-1-metiletil}[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]carbamato (0.235g) fue disuelto en etanol anhidro (10 mL) y tratado con 3-fluorofenetilamina (0.166 mL) a 50°C toda la noche. La temperatura de reacción fue aumentada hasta 60°C, y la reacción se dejó otras 24h. El solvente fue parcialmente evaporada hasta un volumen más pequeño (~3 mL) y el calentamiento fue continuado a 60°C durante 3h. La mezcla fue enfriada y aplicada a un cartucho SCX, lavada bien con etanol, y luego eluida con MeOH/10% 0.880 amoníaco. La evaporación produjo un aceite marrón (270mg). El aceite fue disuelto en una mezcla (2 mL) de 1:1 HBr-AcOH y AcOH

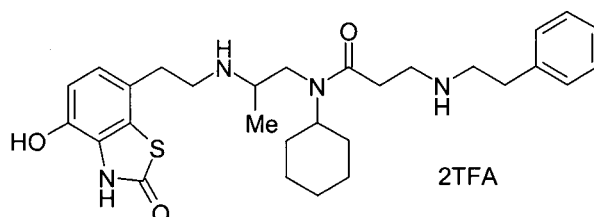
bajo nitrógeno en la oscuridad a temperatura ambiente. Después de 1.5h la reacción fue diluida con tolueno y evaporada. La purificación por HPLC del aceite residual dio fracciones puras que fueron evaporadas, azeotropizadas con tolueno, redisueltas en CH₂Cl₂, evaporadas y secadas bajo alto vacío, para producir el producto del título como una espuma clara (56mg).

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.78–8.43 (m, 4H), 7.42–7.35 (m, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H), 7.21–7.04 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.74–2.75 (m, 16H), 1.86–1.38 (m, 12H)

MS: APCI (+va): 557 [M+H]⁺

Ejemplo 105

Sal del ácido *N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino}propil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida bis-trifluoroacético



El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 104, pero usando ciclohexilamina en el paso ii), y usando fenetilamina en el paso iv) para producir el producto como una espuma incolora (0.034g)

¹H NMR δ_(DMSO) 11.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.73–8.43 (m, 4H), 7.38–7.30 (m, 2H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.20–7.11 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.17–3.66 (m, 3H), 3.61–3.49 (m, 2H), 3.46–3.30 (m, 2H), 3.29–3.03 (m, 6H), 2.99–2.71 (m, 6H), 1.86–1.68 (m, 3H), 1.67–1.55 (m, 2H), 1.52–1.40 (m, 2H), 1.22–1.06 (m, 3H)

MS: APCI (+va): 525 [M+H]⁺

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Producción de cAMP mediada por β2 adrenérgico

Preparación celular

Las células H292 fueron cultivadas en un incubador de frascos de 225cm² a 37°C, 5% CO₂ en medio RPMI conteniendo, 10% (v/v) FBS (suero fetal bovino) y 2 mM L-glutamina.

Método Experimental

- 5 Las células H292 adherentes fueron eliminadas de los frascos de cultivo de tejidos por tratamiento con solución de desprendimiento celular AccutaseTM durante 15 minutos. Los frascos fueron incubados durante 15 minutos en un incubador humidificado a 37°C, 5% CO₂. Las células desprendidas fueron suspendidas nuevamente en medio RPMI (conteniendo 10% (v/v) FBS y 2 mM L-glutamina) a 0.05 x 10⁶ células por mL. 5000
- 10 células en 100 µL fueron añadidas a cada pocillo de una placa de 96 pocillos tratada con cultivo de tejido y las células incubadas toda la noche en un incubador humidificado a 37°C, 5% CO₂. El medio de cultivo fue eliminado y las células fueron lavadas dos veces con 100 µL buffer de ensayo y reemplazadas con 50 µL buffer de ensayo (solución HBSS conteniendo 10mM HEPES pH7.4 y 5 mM glucosa). Las células fueron mantenidas a
- 15 temperatura ambiente durante 20 minutos y después de ese tiempo fueron añadidos 25 µL de rolipram (1.2 mM preparado en buffer de ensayo conteniendo 2.4% (v/v) dimetilsulfóxido). Las células fueron incubadas con rolipram durante 10 minutos y después de ese tiempo los compuestos de prueba fueron añadidos y las células fueron incubadas durante 60 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el
- 20 ensayo fue 300 µM y la concentración final del vehículo fue 1.6% (v/v) dimetilsulfóxido. La reacción fue detenida eliminando los sobrenadantes, lavando una vez con 100 µL buffer de ensayo y reemplazando con 50 µL buffer de lisis. La monocapa celular fue congelada a -80°C durante 30 minutos (o toda la noche).

25 Detección de cAMP por AlphaScreenTM

- La concentración de cAMP (monofosfato de adenosina cíclico) en el lisado celular fue determinada usando la metodología AlphaScreenTM. La placa de células congelada fue derretida durante 20 minutos en un agitador de placa y luego 10 µL del lisado celular fueron transferidos a una placa blanca de 96 pocillos. 40 µL de perlas de detección
- 30 AlphaScreenTM mezcladas preincubadas con cAMP biotinilado, fueron añadidos a cada pocillo y la placa incubada a temperatura ambiente durante 10 horas en la oscuridad. La señal AlphaScreenTM fue medida usando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con las recomendaciones establecidas por el fabricante. Las concentraciones de

cAMP fueron determinadas por referencia a una curva de calibración determinada en el mismo experimento usando concentraciones de cAMP estándares. Las curvas de respuesta concentración para los agonistas fueron construidas y los datos fueron ajustados a una ecuación lógica de cuatro parámetros para determinar la pEC_{50} y la Actividad Intrínseca.

- 5 La Actividad Intrínseca fue expresada como una fracción en relación con la máxima actividad determinada para el formoterol en cada experimento. Los resultados para los compuestos de la invención son encontrados en la Tabla 1.

Ensayos de Selectividad

10

α_1D adrenérgico

Preparación de la Membrana

- 15 Las membranas fueron preparadas a partir de células de riñón embrionario humano 293 (HEK293) que expresan el receptor α_1D recombinante humano. 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.

Método Experimental

- 20 Los ensayos fueron realizados en placas de polipropileno de 96 pocillos de fondo en U. 10 μL [^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 fueron obtenidas 8 repeticiones para la unión de [^3H]-prazosin en presencia de 10 μL vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de Ensayo; definiendo la unión máxima) o 10 μL BMY7378 (10 μM concentración final; definiendo la unión no específica (NSB)). Las membranas fueron luego añadidas para alcanzar un volumen final de 100 μL . La placas fueron incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas en placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1 hora en Buffer de
- 25
- 30 Ensayo, usando una cosechadora de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μL 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 la superficie inferior usando selladores de placas Packard y

160

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.

- 5 La unión específica total (B_0) fue determinada sustrayendo la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de la NSB fueron también sustraídos de los valores de todos los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como por ciento de B_0 . Las curvas de efecto-concentración del compuesto (inhibición de la unión [^{3} H]-prazosin) fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM a 10 μ M. Los
- 10 datos fueron ajustados a una ecuación lógica de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC50 (concentración molar log negativa induciendo el 50% de inhibición de la unión [^{3} H]-prazosin). Los resultados son mostrados en la Tabla 1 a continuación.

15 **β 1 adrenérgico**

Preparación de la Membrana

- Las membranas conteniendo receptores beta 1 adrenérgicos humanos recombinantes fueron obtenidas de Euroscreen. Estas fueron diluidas en Buffer de Ensayo (50mM
- 20 HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, 0.1% gelatina, pH 7.4) para proporcionar una concentración final de membranas que dio una ventana clara entre unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

- 25 Los ensayos fueron realizados en placas de polipropileno de 96 pocillos de fondo en U. 10 μ L [^{125} I]-Yodocianopindolol (0.036 nM concentración final) y 10 μ L del compuesto de prueba (10x concentración final) fueron añadidos a cada pocillo de prueba. Para cada placa de ensayo fueron obtenidas 8 repeticiones para la unión [^{125} I]-Yodocianopindolol en presencia de 10 μ L vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de Ensayo; definiendo la unión
- 30 máxima) o 10 μ L Propranolol (10 μ M concentración final; definiendo la unión no específica (NSB)). Las membranas fueron luego añadidas para alcanzar un volumen final de 100 μ L. La placas fueron incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas en placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1

16A

hora en Buffer de Ensayo, usando una cosechadora de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μ L buffer de lavado ((50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, pH 7.4) fueron realizados a 4°C para eliminar la radioactividad no unida. Las placas fueron secadas y luego selladas desde la superficie inferior usando selladores de placas Packard y MicroScint-O (50 μ L) fue añadido a cada pocillo. La 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.

La unión específica total (B_0) fue determinada sustrayendo la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de la NSB fueron también sustraídos de los valores de todos los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como por ciento de B_0 . Las curvas de efecto-concentración del compuesto (inhibición de la unión [^{125} I]-Yodocianopindolol) fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos fueron ajustados a una ecuación lógica de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC_{50} (concentración molar log negativa induciendo el 50% de inhibición de la unión [^{125} I]-Yodocianopindolol). Los resultados son mostrados en la Tabla 1 a continuación.

Dopamina D2

Preparación de la Membrana

Las membranas conteniendo receptores de Dopamina Subtipo D2 humana recombinante fueron obtenidos 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 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 de fondo en U. 30 μ L [^{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 fueron obtenidas 8 repeticiones para la unión [^{3} H]-espiperona en presencia de 30 μ L vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de Ensayo; definiendo la unión máxima) o 30 μ L

Haloperidol (10 μ M concentración final; definiendo la unión no específica (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 en placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1 hora en Buffer de

5 Ensayo, usando una cosechadora de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μ L buffer de lavado (50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, pH 7.4) fueron realizados a 4°C para eliminar la radioactividad no unida. Las placas fueron secadas y luego selladas desde la superficie inferior usando selladores de placas Packard y MicroScint-O (50 μ L) fue añadido a cada pocillo. La placas fueron selladas (TopSeal A) y

10 la radioactividad unida al filtro fue 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 sustrayendo la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de la NSB fueron también sustraídos de los valores de

15 todos los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como por ciento de B_0 . Las curvas de efecto-concentración del compuesto (inhibición de la unión [^{3} H]-espiperona) fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos fueron ajustados a una ecuación lógica de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC_{50} (concentración molar log

20 negativa induciendo el 50% de inhibición de la unión [^{3} H]-espiperona).

Los resultados obtenidos para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos son mostrados en la Tabla 1 a continuación.

25 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 matados mediante dislocación cervical y la tráquea eliminada. El tejido conectivo adherente fue eliminado y cada tráquea cortada en cuatro anillos. Los anillos del tejido

30 fueron luego ligados 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 primaria de 1 μ M 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 se dejaron reposar durante 1 hora para equilibrar. Los tejidos fueron luego contraídos con 1 μM metacolina y una vez que una respuesta estable fue obtenida una curva de respuesta de concentración acumulativa para la isoprenalina (10^{-9} M– 10^{-5} M) fue construida. Los tejidos fueron luego lavados (tres veces, un minuto entre lavados) y se dejan reposar durante una hora. Al final del período de reposo los tejidos fueron contraídos con 1 μM metacolina y una concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de prueba añadido. Una vez que el tejido hubo alcanzado la relajación máxima, una concentración 30 x $p[A]_{50}$ del compuesto de prueba fue añadida. Una vez que la respuesta del tejido hubo alcanzado una meseta, 10 μM sotalol fue añadido al baño para confirmar que la relajación fue mediada por β_2

Los datos fueron recogidos usando el programa chart4forwindows de ADInstruments, el cual midió la tensión máxima generada a cada concentración del agonista.

Para cada concentración de la curva de concentración acumulativa de isoprenalina, la respuesta fue calculada como % de relajación de la contracción inducida por la metacolina. Una curva fue trazada de $\log_{10}[\text{agonista}]$ (M) versus porcentaje de inhibición de la contracción inducida por la metacolina. Estos datos fueron luego ajustados para un ajuste de curva de regresión no lineal. Para cada experimento, $E/[A]$ datos de la curva fueron ajustados usando una función lógica de 4 parámetros de la forma:

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

E y $[A]$ son el efecto farmacológico (% relajación) y concentración del agonista respectivamente; α , β , $[A]_{50}$ y m son los parámetros de asíntota, línea base, locación 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.

Para cada concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de prueba, la respuesta fue calculada como % relajación de la contracción inducida por la metacolina. Los resultados fueron trazados

164

% relajación contra tiempo y el tiempo tomado para alcanzar un valor de 90% de relajación fue calculado y registrado.

La adición de una concentración $30 \times p[A]_{50}$ permitió la determinación del efecto máximo del compuesto dentro del tejido individual. De ahí que, el % del efecto máximo del compuesto a la concentración $p[A]_{50}$ fue calculado y registrado.

Farmacocinéticas 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 ensayado 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 de manera intravenosa como un bolo en una vena caudal a grupos de tres ratas 250–350g (aproximadamente $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$). Para la dosis oral, un grupo separado de 2 ó 3 animales fueron dosificados con alimentación forzada oral ($3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$). Las dosis entregadas fueron estimadas por pérdida de peso. Usualmente el alimento no fue retirado a los animales antes de la dosificación, aunque este efecto fue investigado si era necesario.

Muestras de sangre (0.25ml) fueron tomadas con jeringuillas de 1ml de la vena caudal, transferidas a tubos EDTA y el plasma fue preparado por centrifugación (5 min a 13000rpm) rápidamente después de la recogida de la muestra, antes del almacenamiento a -20°C . Los tiempos de muestreo típicos fueron 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 (min) o hasta que el $t_{1/2}$ terminal fue exactamente descrito.

La concentración del(de los) analito(s) fue(fueron) determinada(s) en plasma por espectrometría de masa cuantitativa. Las soluciones madre de control de la calidad y estándares fueron preparadas a una concentración 1mg/ml en metanol. Un rango de soluciones madre QC y estándares producidas por dilución serial fueron añadidas al plasma de la rata control (50 μl). El rango de concentraciones cubrió el rango de niveles de analito presente en las muestras de rata. Las muestras, estándares y Qc fueron sometidas a extracción líquida usando 50 μl de solvente orgánico y 100 μl de solvente orgánico conteniendo un estándar interno, escogido cercano 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 centrifuga durante 20 minutos. Alícuotas (120 µl) de cada muestra fueron transferidas para el análisis usando LC–MSMS. Las muestras de control de la calidad y estándares que cubren el rango de concentraciones encontrado en estas muestras de prueba estaban dentro del 25 % de la concentración nominal.

5

El análisis de los datos farmacocinéticos fue alcanzado usando WinNonlin. Un análisis no compartimental estándar fue usado para estimar los parámetros tal como T_{máx}, C_{máx}, Lambda_z, t_{1/2} Lambda_z, AUC_{all}, AUC_{INF}(observado), Cl(observado), V_{ss}(observado).

10

Tabla 1

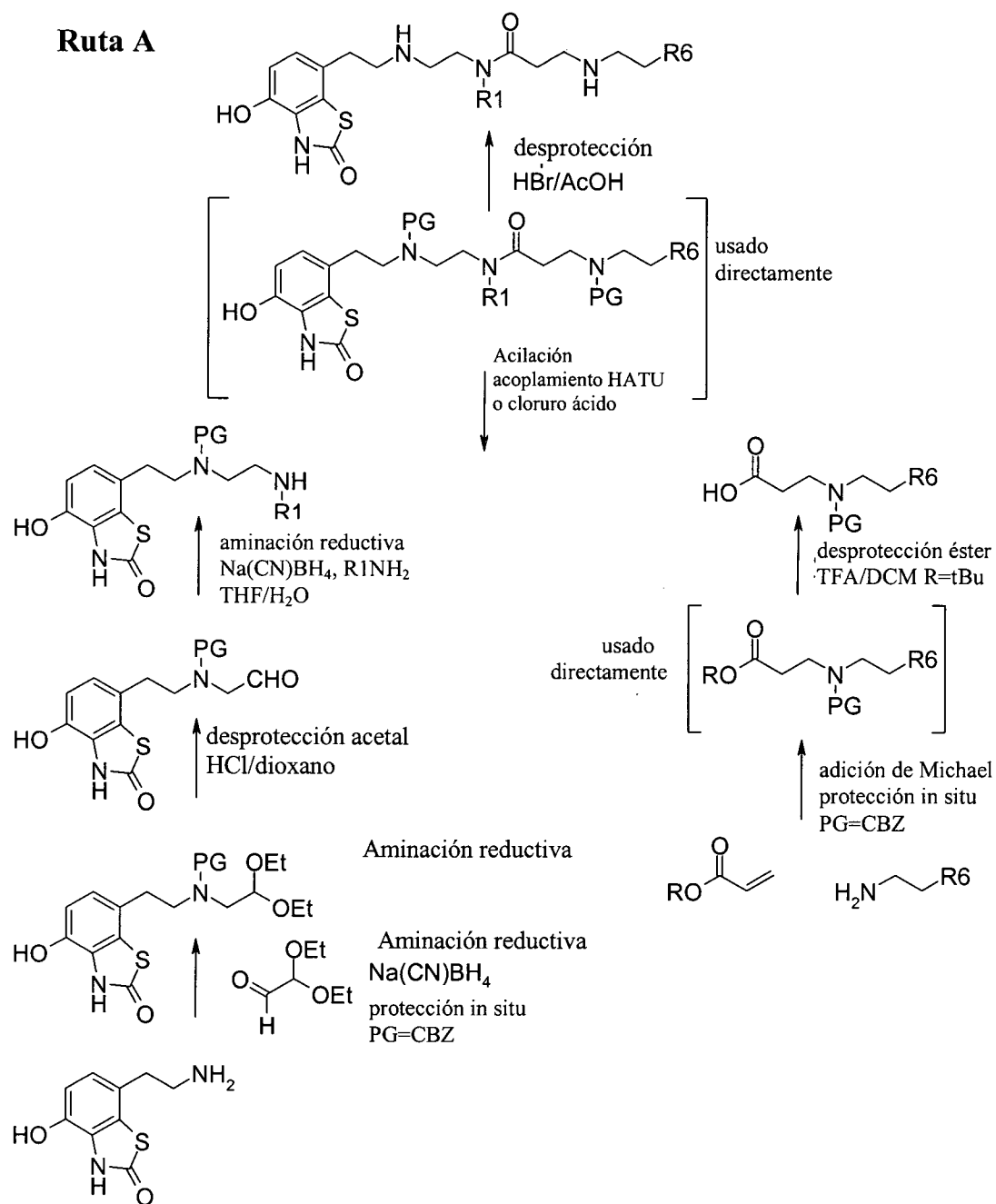
Ejemplo No.	pEC50 β2	Act Int β2	pIC50 unión α1	pIC50 unión β1	pIC50 unión D2
1	7.7	0.78	6.6	5.0	6.4
2	8.5	1.04	6.9	5.3	6.6
3	7.4	0.34	6.6	5.0	6.1
4	9.0	0.79	6.7	5.6	5.7
5	8.6	0.83	7.0	5.3	6.4
6	8.7	0.89	6.9	6.1	6.7
7	8.4	0.68	6.6	5.5	6.5
8	8.0	0.73	6.3	5.3	6.4
9	8.1	0.65	6.0	5.3	6.6
10	8.3	0.69	6.6	5.0	6.1
11	7.8	0.84	6.3	5.1	6.3
12	8.6	0.87	6.7	5.5	7.3
13	8.3	0.71	6.5	5.5	6.9
14	8.4	0.84	6.8	5.1	6.3
15	8.6	0.85	6.7	5.2	6.4
16	8.4	0.91	7.0	5.1	6.2
17	8.8	0.90	7.3	5.5	6.8
18	8.4	0.89	6.7	5.0	6.1
19	7.4	0.70	6.4	5.0	6.0
20	8.0	0.97	6.6	5.0	6.1
21	7.5	0.85	6.6	5.0	5.4

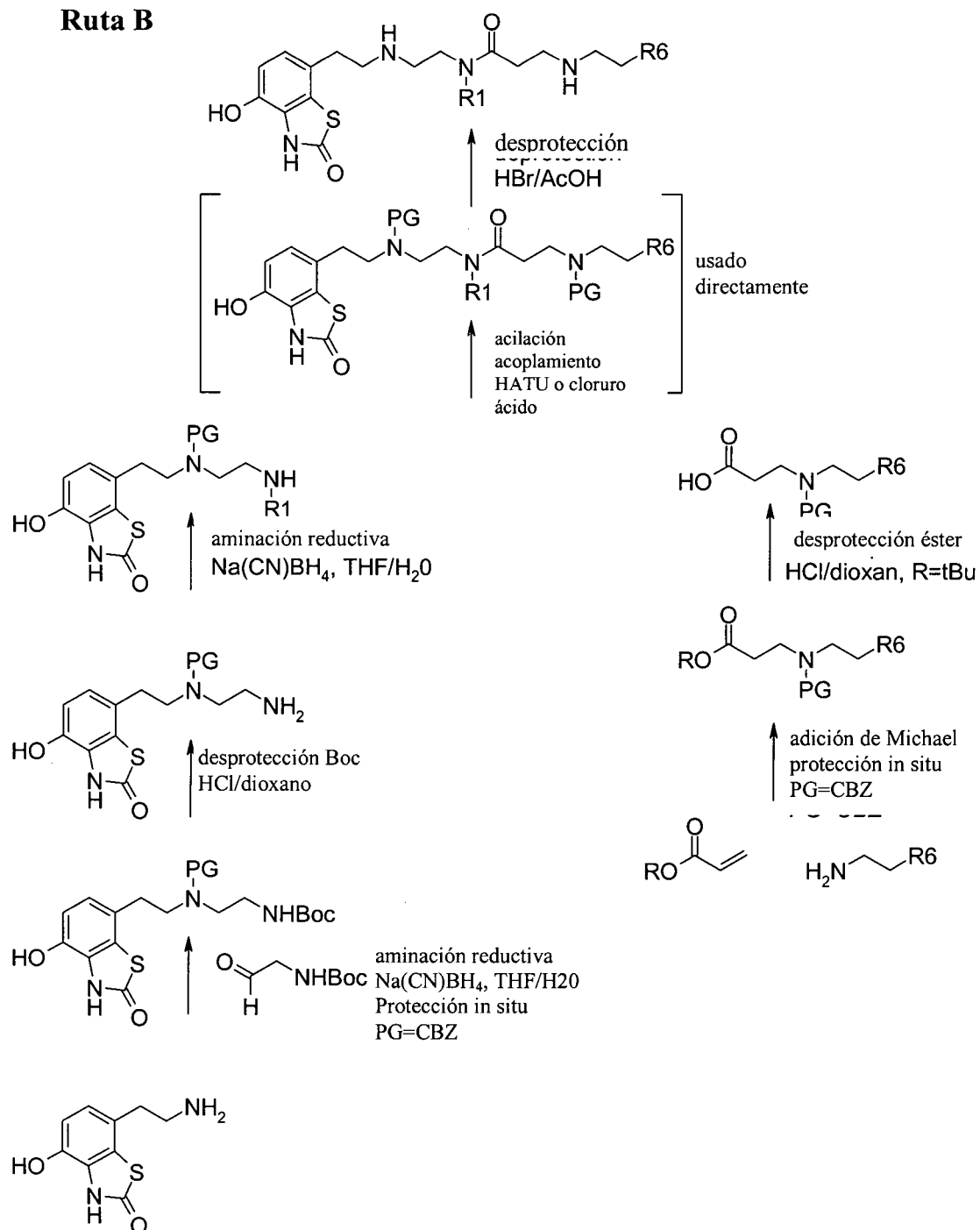
166

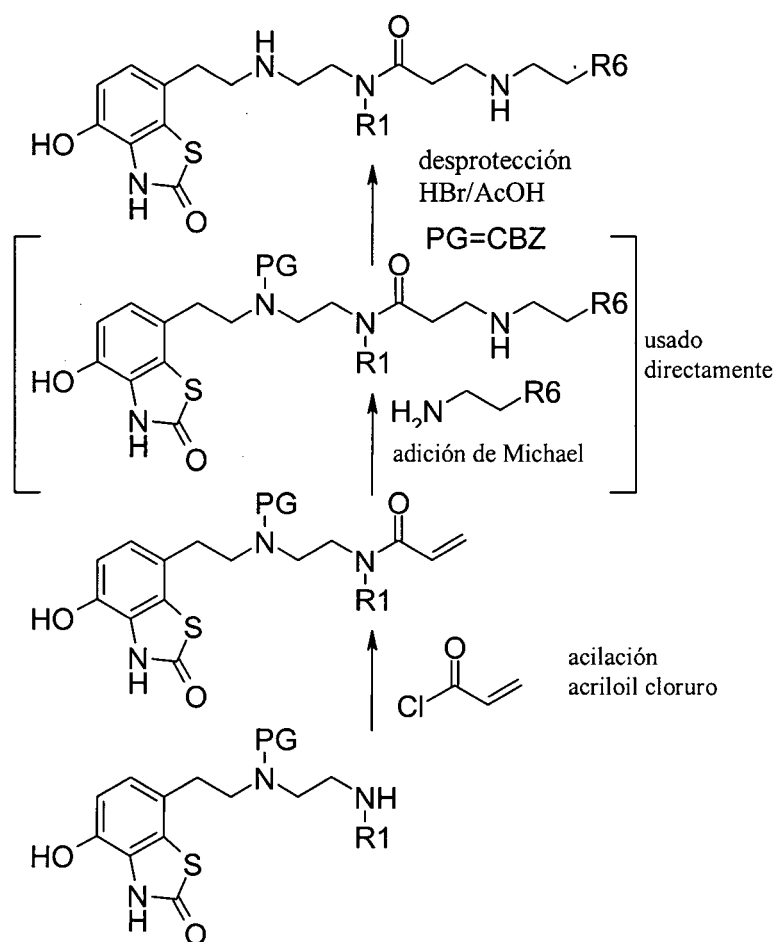
22	8.6	0.96	6.6	5.4	5.1
23	9.0	0.85	7.2	5.4	6.6
24	8.1	0.77	6.2	5.7	6.1
25	8.1	1.05	6.6	5.3	5.6
26	8.1	0.83	6.3	5.3	6.0
27	8.0	0.95	6.6	5.3	5.5
28	8.0	0.87	6.5	5.2	6.4
29	8.4	0.97	7.0	5.5	6.6
30	8.3	0.96	6.7	5.5	6.5
31	8.0	0.92	6.7	5.2	6.6
32	7.1	0.67	6.4	5.1	6.4
33	7.8	0.78	7.0	5.0	6.2
34	8.7	0.75	6.7	5.1	6.4
35	8.4	0.91	6.8	5.4	6.5
36	8.6	0.84	6.8	5.5	6.7
37	9.0	0.91	6.7	5.4	6.4
38	7.2	0.42	6.1	5.3	6.1
39	6.6	0.58	6.2	5.0	5.9
40	7.2	0.64	6.1	5.0	6.1
41	7.5	0.99	7.9	5.8	6.7
42	7.8	0.82	7.2	5.9	7.0
43	8.0	0.67	6.8	5.3	6.7
44	8.2	0.73	6.5	5.3	6.9
45	7.6	0.55	6.7	5.9	6.6
46	8.5	0.78	6.8	5.8	7.4
47	8.5	0.73	6.3	5.9	6.8
48	8.0	0.55	6.2	5.6	7.0
49	8.1	0.59	6.2	5.8	
50	8.9	0.91	7.1	6.1	7.5
51	8.3	0.59	6.5	5.6	7.6
52	8.5	0.92	7.0	5.8	7.4
53	8.0	0.74	6.9	5.4	7.1
54	8.0	0.69	6.5	5.6	7.3

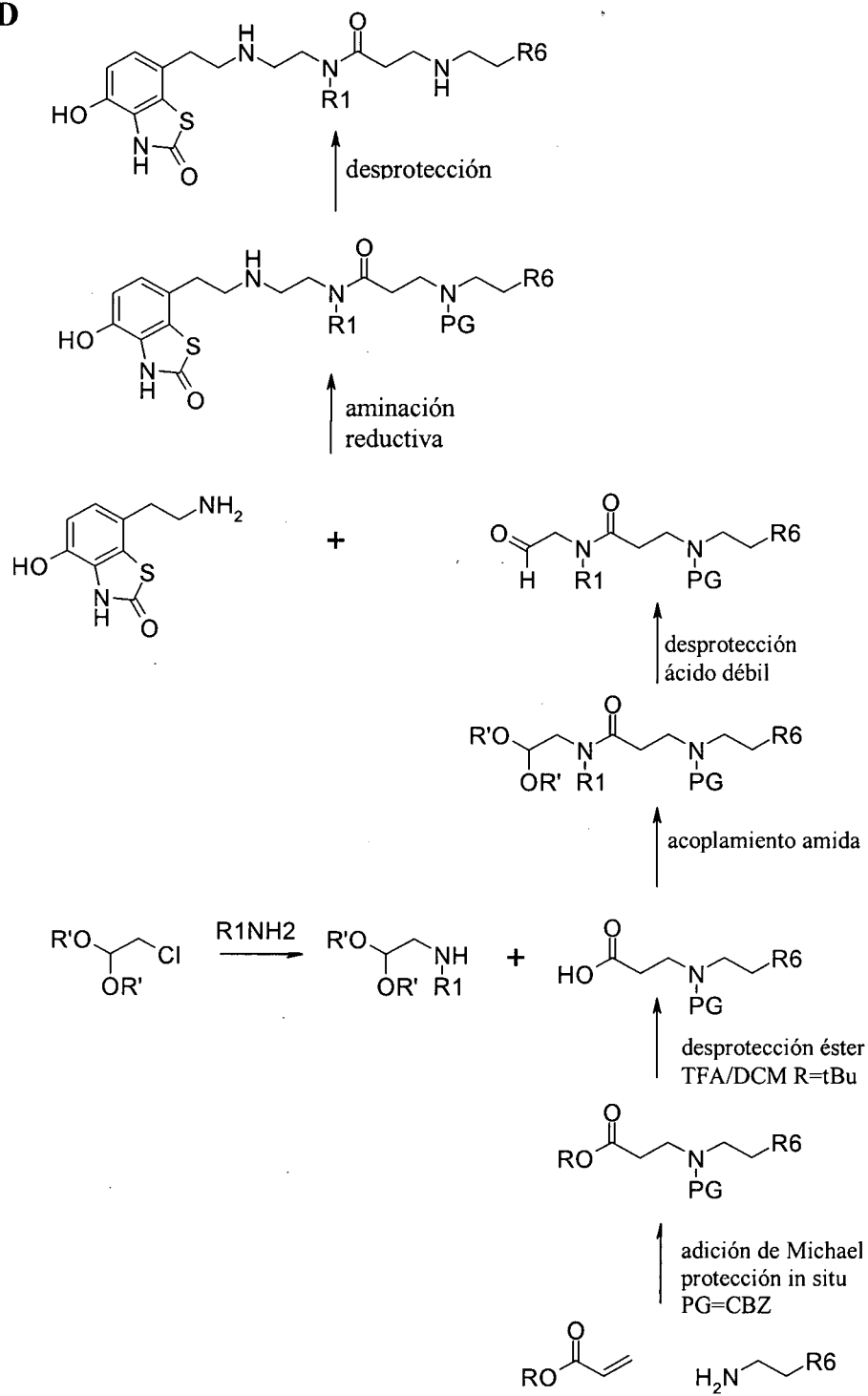
55	8.0	0.81	7.3	5.6	7.7
56	8.3	0.86	6.6	5.5	7.5
57	7.7	0.72	7.3	5.6	7.5
58	8.4	0.84	6.6	5.3	6.8
59	8.3	0.85	7.0	6.1	6.4
60	7.7	0.76	6.5	5.7	6.1
61	8.0	0.79	6.5	5.6	6.1
62	8.2	0.87	7.2	6.4	6.4
63	7.1	0.93	6.8	5.6	6.7
64	6.5	0.70	7.1	5.2	6.7
65	7.9	0.59	7.0	6.0	6.4
66	7.9	0.59	6.6	5.8	6.2
67	7.7	0.70	6.7	6.0	6.8
68	8.0	0.68	6.7	5.4	7.3
69	8.7	0.82	6.8	5.2	7.0
70	8.3	0.84	6.9	5.0	6.7
71	9.4	0.97	6.7	5.4	7.0
72	8.4	0.89	6.4	5.5	6.9
73	8.3	0.85	6.4	5.1	6.7
74	7.9	0.79	6.6	5.5	6.3
75	8.0	0.91	6.6	6.2	6.4
76	8.2	0.68	6.8	5.4	6.7
77	6.8	0.54	6.6	5.2	6.8
78	8.5	0.91	6.6	5.4	6.5
79	8.6	0.84	7.2	5.5	6.8
80	6.9	0.86	5.9	5.0	6.4
81	8.6	0.89	6.7	5.2	6.5
82	7.1	0.86	6.6	5.6	7.3
83	8.4	0.71	7.2	5.3	7.2
84	7.7	0.89	7.0	6.0	7.1
85	8.2	0.65	7.3	5.6	7.1
86	7.4	0.43	6.6	5.6	6.7
87	8.5	0.72	6.6	6.1	7.4

88	7.6	0.37	6.6	5.2	7.1
89	8.9	0.9	7.3	5.5	7.1
90	8.4	0.71	7.2	6.7	7.1
91	8.4	0.75	6.9	5.4	7.4
92	8.5	0.91	6.6	5.4	6.5
93	8.6	0.89	6.7	5.2	6.5
94	8.1	0.77	6.2	5.7	6.1
95	8.6	0.84	6.8	5.5	6.7
96	8.6	0.85	6.7	5.2	6.4
98	8.8	0.8	7.2	5.7	6.8
100	8.2	0.81	6.6	5.9	7.5
101	8.6	0.98	7.3	5.4	7.5
102	7.1	0.23	7	5.9	7.1
103	8.8	0.67	7.3	6.2	7.2
104	8.3	0.81	7	6.1	7.2
105	8.2	0.86	7.1	5.8	6.5

Ruta A

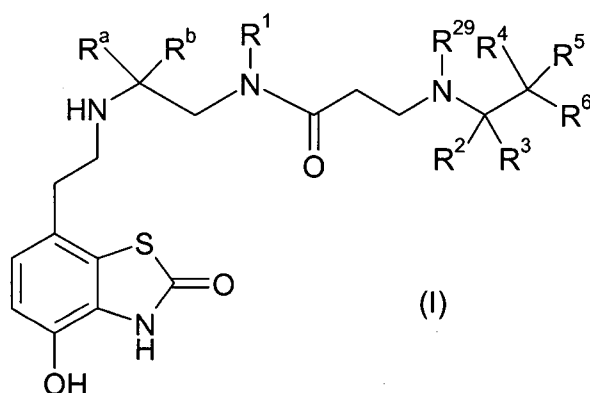
Ruta B

Ruta C

Ruta D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



donde

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno o C_{1-3} alquil; o R^a y R^b , junto con el carbono al cual están unidos, forman un anillo ciclopropil o ciclobutil;

R^1 es: un C_{3-12} alquil α - o β -ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), $CH_2(C_{3-12}$ cicloalquil) (el anillo cicloalquil es opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}), C_{3-12} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{26}R^{27}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{28}) o R^{28} ;

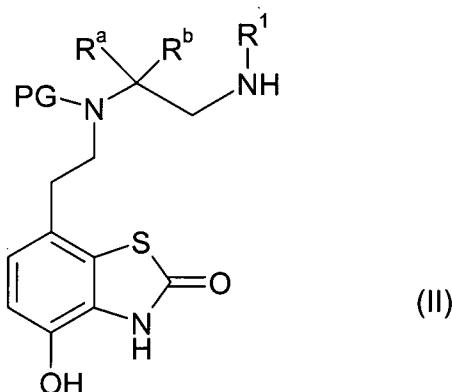
R^6 es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros el cual es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, carboxil, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^7R^8$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^9R^{10}$), C_{3-6} cicloalquil, C_{1-6} alcoxicarbonil, $-NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{13}$, $-SO_2NHR^{14}$, C_{1-6} alquilS(O)_p (opcionalmente sustituido por halógeno), C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquini, ciano o C_{0-6} alquil- R^{15} , o un fenil o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi o $-NR^{16}R^{17}$); R^6 puede también ser C_{1-6} haloalquil;

p es 0, 1 ó 2;

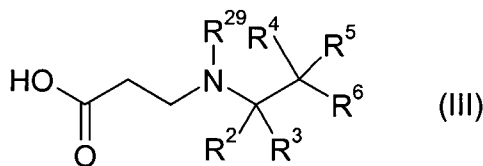
- R^{13} es hidrógeno, C_{1-6} alquil, fenil- C_{0-6} alquil o C_{2-6} alquileo- $NR^{18}R^{19}$;
ambos R^{18} y R^{19} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil, o R^{18} y R^{19}
junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico
saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del
anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;
- R^{14} es hidrógeno, C_{1-6} alquil, fenil- C_{0-6} alquil o C_{2-6} alquileo- $NR^{20}R^{21}$;
 R^{15} es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros saturado;
 $R^2, R^3, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{16}, R^{17}, R^{26}, R^{27}$ y R^{29} son,
independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;
- R^4 es hidrógeno, hidroxil o C_{1-6} alquil;
ambos R^{20} y R^{21} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil, o R^{20} y R^{21}
junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico
saturado de 4 a 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo del
anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;
- R^{28} es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno
(opcionalmente sustituido por $C(O)(C_{1-6} \text{ alquil})$), oxígeno o azufre del anillo; el
anillo R^{28} es opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, y los átomos de carbono en
el anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente
sustituidos por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6}
alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{18}R^{19}$, $OC(O)(C_{1-6} \text{ alquil})$ o C_{3-12}
cicloalquil;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
2. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 donde
 R^2, R^3, R^4 y R^5 son todos hidrógeno.
 3. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 ó 2
donde R^{29} es hidrógeno.
 4. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2 ó 3
donde R^a y R^b son ambos hidrógeno.
 5. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2, 3 ó
4 donde R^1 es C_{3-6} alquil α - o β -ramificado.

6. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 donde R^1 es C_{5-8} cicloalquil opcionalmente sustituido por halógeno o C_{1-4} alquil.
7. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 donde R^1 es ciclopentil, ciclohexil (opcionalmente sustituido por halógeno) o cicloheptil.
8. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros de R^6 es fenil, piridinil, tienil, benzotiazolil o bencimidazolil.
9. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R^6 es opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi o $S(O)_2NH_2$.
10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, dicho proceso comprende:

a. acoplar un compuesto de la fórmula (II):



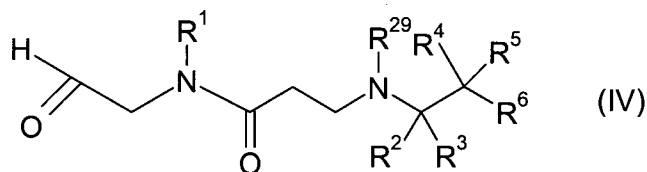
donde PG es un Grupo de Protección adecuado, con un compuesto de la fórmula (III):



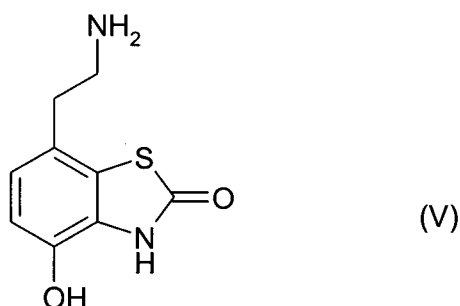
176

donde R^{29} es C_{1-6} alquil o un Grupo de Protección adecuado; y desproteger el compuesto resultante; o

b. cuando R^a y R^b son ambos hidrógeno, llevar a cabo una aminación reductiva en un compuesto de la fórmula (IV):



donde R^{29} es C_{1-6} alquil o un Grupo de Protección adecuado; con un compuesto de la fórmula (V):



y desproteger el compuesto resultante.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 para su uso en terapia.
13. Uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en el cual la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 es beneficiosa.
14. Uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 en la fabricación de un

medicamento para su uso en el tratamiento del síndrome de diestrés respiratorio del adulto (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, broncoestasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma o rinitis.

- 5 15. Un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección en la cual la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 es beneficiosa que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1.

10

16. Un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección inflamatoria que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1.

15

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, donde la enfermedad o afección es el síndrome de diestrés respiratorio del adulto (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, broncoestasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma o rinitis.

20

18. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

- un agonista del receptor glucocorticoide (receptor GR) no esteroide;
- un esteroide;
- 25 ○ un inhibidor PDE4;
- un antagonista del receptor muscarínico;
- un modulador de la función del receptor de la quimioquina; o
- un inhibidor de una función quinasa.

AB

**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] 17
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA []

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 []

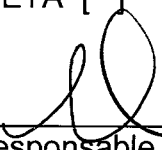
INCOMPLETA []

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054440- -00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:56:48 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

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