



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 077**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**C07D 277/82** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04739840 .9**  
86 Fecha de presentación : **11.06.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1638556**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **2-aminobenzotiazoles como agonistas inversos del receptor de CB<sub>1</sub>.**

30 Prioridad: **20.06.2003 EP 03013403**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2008**

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Nettekoven, Matthias, Heinrich y**  
**Roever, Stephan**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 303 077 T3

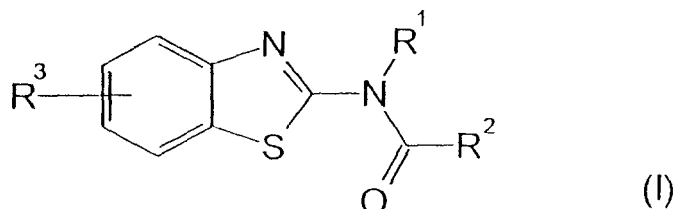
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

2-Aminobenzotiazoles como agonistas inversos del receptor de CB<sub>1</sub>.

La presente invención se refiere a derivados de benzotiazolilo para emplear como sustancias terapéuticamente activas, así como a composiciones farmacéuticas que los contienen. Los derivados de benzotiazolilo de la presente invención son útiles para el tratamiento de la obesidad y otros trastornos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



en donde

R<sup>1</sup> es fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente por halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado o di-alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> es fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado, nitro o ciano;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, ciano, nitro, amino, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>3a</sup> o -NHCO-R<sup>3b</sup>;

R<sup>3a</sup> es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R<sup>3b</sup> es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para emplear como sustancia terapéuticamente activa.

Han sido aislados dos subtipos diferentes de los receptores de cannabinoides (CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>) y ambos pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. También ha sido descrita una forma empalmada alternativa del CB<sub>1</sub>, CB<sub>1A</sub>, pero no exhibió propiedades diferentes en términos de la unión de ligando y activación del receptor que el CB<sub>1</sub> (D. Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carbona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. 270 (8) (1995) 3726-31). El receptor CB<sub>1</sub> se localiza principalmente en el cerebro, mientras que el receptor CB<sub>2</sub> se distribuye predominantemente en la periferia y se localiza principalmente en el bazo y células del sistema inmunológico (S. Munro, K. L. Tomas, M. Abu-Shaar, Nature 365 (1993) 61-65). Por lo tanto para evitar los efectos secundarios es deseable un compuesto selectivo de CB<sub>1</sub>.

El Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol (Δ<sup>9</sup>-THC) es el compuesto psicoactivo principal del cáñamo indio (Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964) 1646), *canabis savita* (marihuana) que se emplea en medicina desde hace años (R. Mechoulam (Ed.) en "*Cannabinoids as therapeutic Agents*", 1986, pp.1-20, CRC Press). El Δ<sup>9</sup>-THC es un agonista del receptor no selectivo del CB<sub>1/2</sub> y está disponible en los Estados Unidos como dronabinol (marinol<sup>®</sup>) para el alivio de la emesis inducida por la quimioterapia del cáncer (CIE) y la reversión de pérdida de peso corporal experimentada por los pacientes con SIDA a través de la estimulación del apetito. En el Reino Unido la Nabolinona (LY-109514, Cesamet<sup>®</sup>), un análogo sintético del Δ<sup>9</sup>-THC, es usado para la CIE (R. G. Pertwee, Pharmaceut. Sci. 3 (11) (1997) 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs 60 (6) (2000) 1303-1314).

La anandamida (araquidoniletanolamida) fue identificada como el ligando endógeno (agonista) para el receptor CB<sub>1</sub> (R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem., 6 (8) (1999) 635-664; W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, Science 258 (1992) 1946-9). La anandamida y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG) modulan en la terminal del nervio presináptico negativamente la adenilato ciclasa y los canales de CA<sup>2+</sup> sensibles al voltaje y activan la rectificación hacia adentro del canal de K<sup>+</sup> (v. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, Trends en Neuroscience 21 (12) (1998) 521-8), afectando por lo tanto la liberación y/o acción de neurotransmisores, lo cual disminuye la liberación del neurotransmisor (A. C. Porter, C. C. Felder, Pharmacol. Ter., 90 (1) (2001) 45-60).

La anandamida al igual que el Δ<sup>9</sup>-THC también incrementa la alimentación a través del mecanismo mediado por el receptor CB<sub>1</sub>. Los antagonistas selectivos del receptor CB<sub>1</sub> bloquean el incremento en la alimentación asociado con la administración de anandamida (C. M. Williams, T. C. Kirkham, Psychopharmacology 143 (3) (1999) 315-317; c.

C. Felder, E. M. Briley, J. Axelrod, J. T. Simpson, K. Mackie, W. A. Devane, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90 (16) (1993) 7656-60) y producen la supresión del apetito y pérdida de peso (G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G. L. Gessa, *Lif e Sci.* 63 (8) (1998) L113-PL117).

5 La leptina es la señal primaria a través de la cual el hipotálamo detecta el estado nutricional y modulan el consumo de alimento y equilibrio de energía. Después de una restricción temporal de alimento, ratones alterados con el receptor de CB<sub>1</sub> comen menos que sus camadas naturales, y el antagonista de CB<sub>1</sub> SR41716A reduce el consumo de alimento en los ratones naturales pero no en los alterados. Además, la señalización defectuosa de la leptina está asociada con los niveles hipotalámicos elevados, pero no cerebelares de los endocannabinoides en ratones de db/db obesos y ob/ob y ratas Zucker.

15 El tratamiento agudo con leptina de ratas normales y ratones ob/ob reduce la anandamida y el 2-araquidonoil en el hipotálamo. Esos descubrimientos indican que los endocannabinoides en el hipotálamo pueden activar de manera tonificante los receptores CB<sub>1</sub> para mantener el consumo de alimento y forman parte del circuito neural regulado por la leptina (V. Di Marzo, S. K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D. Palmiter, T. Sugiura, G. Kunos, *Nature* 410 (6830) 822-825).

20 El SR-141716A un antagonista selectivo/agonista inverso de CB<sub>1</sub> está actualmente siendo sometido a ensayos clínicos en la fase III para el tratamiento de la obesidad. En un estudio controlado por placebo doble ciego, a dosis de 5, 10 y 20 mg diariamente, el SR 141716 redujo significativamente el peso corporal cuando se comparó con un placebo (F. Bart, M. Rinaldi-Carmona, M. Arnone, H. Heshmati, G. Le Fur, "*Cannabinoidantagonists: From research tools to potential new drugs*". Abstracts of Papers, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, Estados Unidos. Agosto 26-30, 2001).

25 Otros compuestos que han sido propuestos como antagonistas del receptor CB<sub>1</sub>, respectivamente los agonistas inversos, son los aminoalquilindoles (AAI; M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, J. Pharmacol. Exp. Ter. 257 (1) (1991) 170-183), como la 6-bromo-pravadolina (WIN54661; f. M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr. 105 (1991) 295-6) o la 6-yodopravadolina (AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R. M.; Hosohata, T. H. Burley, A. Makriyannis, P. Consroe, W. P. Roeske, H. I. Yamamura, *Life Sci.* (1997) 115-118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, *Life Sci.* 56 (23-24) (1995) 1949-55). El arilbenzo[b]tiofeno y el benzo[b]furano (LY320135, C. C. Felder, K. E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Johnson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, J. Pharmacol. Exp. Ter. 284 (1) (1998) 291-7) como se describe en la WO9602248 o la US5596106, las 3-alkuil-(5,5-difenil)-imidazolidin-dionas (M. Kanionio, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (15) (1999) 2233-2236) así como las 3-alkuil-5-aril-imidazolidindionas (F. Ooms, J. Wouters, O. Oscaro, T. Happaerts, G. Bouchard, P. A. Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, *J. Med. Chem.* 45 (9) (2002) 1748-1756) son conocidas por antagonizar el receptor CB<sub>1</sub> respectivamente por actuar como un agonista inverso del receptor hCB<sub>1</sub>. Las WO0015609 (FR2783246-A1), WO0164634 (FR2805817-A1), WO0228346, WO0164632 (FR2805818-A1), WO0164633 (FR 2805810-A1) describen derivados sustituidos como antagonistas de la 1-bis(aril)metil-acetidina como antagonistas del CB<sub>1</sub>. En la WO0170700 se describen derivados del 4,5-dihidro-1H-pirazol como antagonistas del CB<sub>1</sub>. En varias patentes se describen derivados de 5-difenil-3-pirazolcarboxamida con puentes y sin puentes como antagonistas/agonistas inversos del CB<sub>1</sub> (WO0132663, WO1146209, WO9719063, EP658546, EP656354, US 5624941, EP576357, US3940418).

45 El 2-(N-fenilbenzamido)-benzotiazol está descrito por Kurger *et al.*, *Journal of the Chemical Society* 1962, 230 a 236. El compuesto se preparó para la caracterización del 2-anilino benzotiazol.

50 Un objetivo de esta invención es proporcionar antagonistas selectivos del receptor CB<sub>1</sub> que actúan directamente, respectivamente agonistas inversos. Esos antagonistas/antagonistas inversos son útiles en terapia médica, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores CB<sub>1</sub>.

A menos que se indique otra cosa se dan las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y alcance de los diferentes términos usados para describir la presente invención.

55 En esta especificación el término "inferior" se emplea con el significado de un grupo que consiste de uno a ocho, preferiblemente de uno a seis, y con más preferencia de uno a cuatro átomos de carbono.

60 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente a cloro y flúor.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada de uno hasta veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno hasta dieciséis átomos de carbono, de manera más preferible de uno a diez átomos de carbono.

65 El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada de uno a ocho átomos de carbono, preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica mejor por radicales como el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y similares.

## ES 2 303 077 T3

El término “alcoxilo” se refiere al grupo R' -O en donde R' es alquilo. El término “alcoxilo inferior” se refiere al grupo R'-O-, donde R' es alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alcoxilo inferiores son por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo y hexiloxilo, siendo el metoxilo especialmente preferido.

5 El término “dialquilamino inferior” se refiere al grupo -N(R')R”, en donde R' y R” son cada uno independientemente entre sí, un radical alquilo inferior.

El término “alquilo inferior halogenado” se refiere a un grupo alquilo inferior en donde al menos uno de los hidrógenos del grupo alquilo inferior está reemplazado por halógeno, como flúor y cloro, preferiblemente flúor. Entre  
10 los grupos alquilo inferiores halogenados preferidos se encuentran el trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo el trifluorometilo especialmente preferido.

El término “alcoxilo inferior halogenado” se refiere a un grupo alcoxilo inferior donde al menos uno de los hidrógenos del grupo alcoxilo inferior está reemplazado por halógeno, como flúor o cloro, preferiblemente por flúor. Entre  
15 los grupos alcoxilo inferiores halogenados preferidos se encuentran los grupos alcoxilo inferiores fluorados como el trifluorometoxilo, difluorometoxilo y fluorometoxilo, siendo el trifluorometoxilo especialmente preferido.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido  
20 crítico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido salicílico, ácido p-toluensulfónico y similares, los cuales no son tóxicos a los organismos vivientes. Las sales preferidas con ácidos son los formiatos, maleatos, citratos, clorhidratos, bromhidratos y sales de ácido metansulfónico, con los clorhidratos siendo especialmente preferidos.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para emplear como sustancia terapéuticamente activa como se definió anteriormente, en donde R<sup>1</sup> es fenilo, o fenilo mono-, di- o tri-sustituido,  
independientemente entre sí, por halógeno como cloro, por alcoxilo inferior como metoxilo, etoxilo, e isopropoxilo, como alquilo inferior como metilo, alcoxilo inferior halogenado como trifluorometoxilo, o por di-alquilamino inferior como el dimetilamino y dietilamino. En una modalidad preferible, R<sup>1</sup> es fenilo mono o disustituido, independientemente  
30 entre sí, por halógeno como cloro, o alcoxilo inferior, como metoxilo. De manera más preferible R<sup>1</sup> es 4-clorofenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo y 3,4-dimetoxi-fenilo.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para emplear como sustancia terapéuticamente activa como se definió anteriormente, donde R<sup>2</sup> es fenilo, o fenilo mono, di o trisustituido, independientemente  
35 entre sí, por halógeno como cloro y flúor, por alquilo inferior halogenado como trifluorometilo, por nitro o por ciano. En una modalidad preferible, R<sup>2</sup> es fenilo monosustituido como halógeno. De manera más preferible R<sup>2</sup> es orto-cloro-fenilo o 2,4-diclorofenilo.

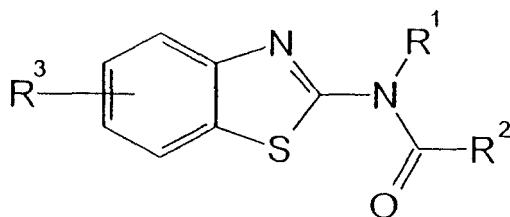
En otra modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para emplear como sustancia terapéuticamente activa como se definió anteriormente, donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, alcoxilo inferior, halógeno, ciano, nitro, amino, NHSO<sub>2</sub>-R<sup>3a</sup> o -NHCO-R<sup>3b</sup>. En una modalidad preferida, R<sup>3</sup> es hidrógeno, nitro, amino, -NHSO<sub>2</sub>-R<sup>3a</sup> o -NHCO-R<sup>3b</sup>. De manera más preferible R<sup>3</sup> es hidrógeno.

El sustituyente R<sup>3</sup> puede estar presente en las posiciones 4, 5, 6 ó 7 del anillo de benzotiazol. De preferencia, el  
45 sustituyente R<sup>3</sup> está en la posición 6 del anillo de benzotiazol.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para emplear como sustancia terapéuticamente activa como se definió anteriormente, en donde R<sup>3a</sup> es alquilo inferior como metilo o n-butilo, alquilamino di-inferior como dimetilamino, bencilo, fenilo o fenilo mono, di o trisustituido, independientemente entre sí,  
50 por alquilo inferior como el metilo.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para emplear como sustancia terapéuticamente activa como se definió anteriormente, R<sup>3b</sup> es alquilo inferior, di-alquilamino inferior, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior como metilo. En una modalidad preferida, R<sup>3b</sup> es bencilo o fenilo monosustituido por alquilo inferior, como metilo.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia)



(Ia)

## ES 2 303 077 T3

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

5  $R^1$  es fenilo, o fenilo mono- o di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por halógeno, alcoxilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior halogenado o di-alquilamino inferior;

$R^2$  es fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por halógeno, alquilo inferior halogenado, nitro o ciano;

10  $R^3$  es hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, alcoxilo inferior, ciano, nitro, amino,  $-\text{NHSO}_2\text{-R}^{3a}$  o  $-\text{NHCO-R}^{3b}$ ;

$R^{3a}$  es alquilo inferior, di-alquilamino inferior, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior;

15  $R^{3b}$  es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por alquilo inferior; con la condición de que cuando  $R^3$  sea hidrógeno,  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en 2-halógeno-fenilo, 4-alcoxi inferior-fenilo, 3-alquilo inferior-fenilo, 4-halógeno-2-alquilo inferior-fenilo, 3-halógeno-2-alquilo inferior-fenilo, 4-halógeno-3-alquilo inferior-fenilo, 2-halógeno-4-alquilo inferior-fenilo, 3-halógeno-4-alquilo inferior-fenilo, 2-alcoxilo inferior-4-alquilo inferior-fenilo, 3-alcoxilo inferior-4-alquilo inferior-fenilo, 4-alcoxilo inferior-2-alquilo inferior-fenilo, 4-alcoxilo inferior-3-alquilo inferior fenilo, 3-alcoxilo inferior-2-alquilo inferior-fenilo, fenilo sustituido por alcoxilo inferior halogenado o di-alquilamino inferior, fenilo sustituido por dos o tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, alcoxilo inferior, alcoxilo halogenado y di-alquilamino inferior, fenilo sustituido por un grupo alquilo inferior y uno o dos grupos seleccionados entre alcoxilo halogenado y di-alquilamino inferior, y fenilo sustituido por dos grupos alquilo inferior y un grupo seleccionado entre halógeno, alcoxilo inferior, alcoxi halogenado y di-alquilamino inferior.

En una modalidad preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

30  $R^1$  es fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por halógeno, alcoxilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior halogenado o di-alquilamino inferior;

$R^2$  es fenilo, fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por halógeno, alquilo inferior halogenado, nitro o ciano;

35  $R^3$  es alquilo inferior, bencilo, alcoxilo inferior, ciano, nitro, amino,  $-\text{NHSO}_2\text{-R}^{3a}$  o  $-\text{NHCO-R}^{3b}$ ;

$R^{3a}$  es alquilo inferior, di-alquilamino inferior, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior; y

40  $R^{3b}$  es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por alquilo inferior.

Los siguientes compuestos de fórmula (Ia) son ejemplos de los mismos:

45 2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-fluoro-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,

2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,

2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,

50 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-di-metoxi-fenil)-benzamida,

55 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-di-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,

N-[6-(dimetilamino-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,

60 N-(6-bencensulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,

2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetan-sulfonilamino-benzotiazol-2-il)-benzamida,

2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(tolueno-2-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-benzamida,

65 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilacetil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,

2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,

## ES 2 303 077 T3

N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
5 N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-[6-(dimetilamino-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-(6-bencensulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
10 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetansulfonil-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonil-amino)-benzotiazol-2-il]-benzamida,  
N-(6-(2-metilbenzoilamino)-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
15 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En una modalidad más preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) como se definió anteriormente, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> se selecciona entre 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenil, 4-cloro-2-metil-fenilo y 4-cloro-3-metoxifenilo.

25 En otra modalidad preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) como se definió anteriormente, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> se selecciona entre 4-alcoxilo inferior-fenilo, 3,4-dialcoxilo inferior-fenilo, 3,4,5-trialcoxilo inferior-fenilo y 3-alcoxilo inferior-4-alquil inferior-fenilo.

En otra modalidad preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) como se definió anteriormente, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es fenilo sustituido por alcoxilo inferior halogenado o di-alquilamino inferior.

30 Los compuestos de fórmula (Ia) preferidos en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno son los siguientes:

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,5-dicloro-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-benzamida,  
35 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-diclorofenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
40 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-2-metil-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-fluoro-N-(4-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(4-metoxi-fenil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
45 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
50 N-benzotiazol-2-il-N-(4-etoxi-fenil)-2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-fluoro-benzamida,  
55 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
60 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida,  
65 N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenilo)-4-fluoro-benzamida,

## ES 2 303 077 T3

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenilo)-benzamida,

5 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilamino-fenil)-4-fluoro-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilamino-fenil)-benzamida,

10 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilamino-fenil)-4-nitro-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-dietilaminofenil)-benzamida,

15 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3-metoxi-4-metilfenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dietoxi-fenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,

20 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dietoxifenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(3-etoxi-4-metil-fenil)-benzamida,

25 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dietoxi-fenil)-4-fluoro-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-isopropoxi-fenil)-benzamida,

30 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(3,4-5-trimetoxifenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,

35 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-cloro-3-metoxifenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida,

40 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Los compuestos preferidos de fórmula general (I) son aquellos compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamida,

50 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,5-dicloro-fenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-benzamida,

55 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-2-metil-fenil)-benzamida,

60 N-benzotiazol-2-il-2-fluoro-N-(4-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-N-(4-metoxi-fenil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida,

65 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,

## ES 2 303 077 T3

N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(4-etoxi-fenil)-2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida,  
5 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-fluoro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
10 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida,  
15 N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fluoro-benzamida,  
20 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
25 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dimetilaminofenil)-4-fluoro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dimetilaminofenil)-benzamida,  
30 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilaminofenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-dietilaminofenil)-benzamida,  
2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-fluoro-N-(6-nitrobenzotiazol-2-il)-benzamida,  
35 2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida,  
40 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3-metoxi-4-metilfenil)-benzamida,  
45 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dietoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dietoxifenil)-benzamida,  
50 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(3-metoxi-4-metil-fenil)-benzamida,  
55 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dietoxi-fenil)-4-fluoro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-isopropoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,  
60 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-di-metoxi-fenil)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
65 N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-[6-(dimetilamino-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,

## ES 2 303 077 T3

N-(6-bencensulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetan-sulfonilamino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
5 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilacetil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
10 N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonil-amino -benzotiazol-2-il)-benzamida,  
N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
15 N-[6-(dimetilamino-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-(6-bencensulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
20 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonil-amino)-benzotiazol-2-il]-benzamida,  
N-(6-2-metilbenzoilamino)-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
25 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,  
30 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-cloro-3-metoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida,  
35 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

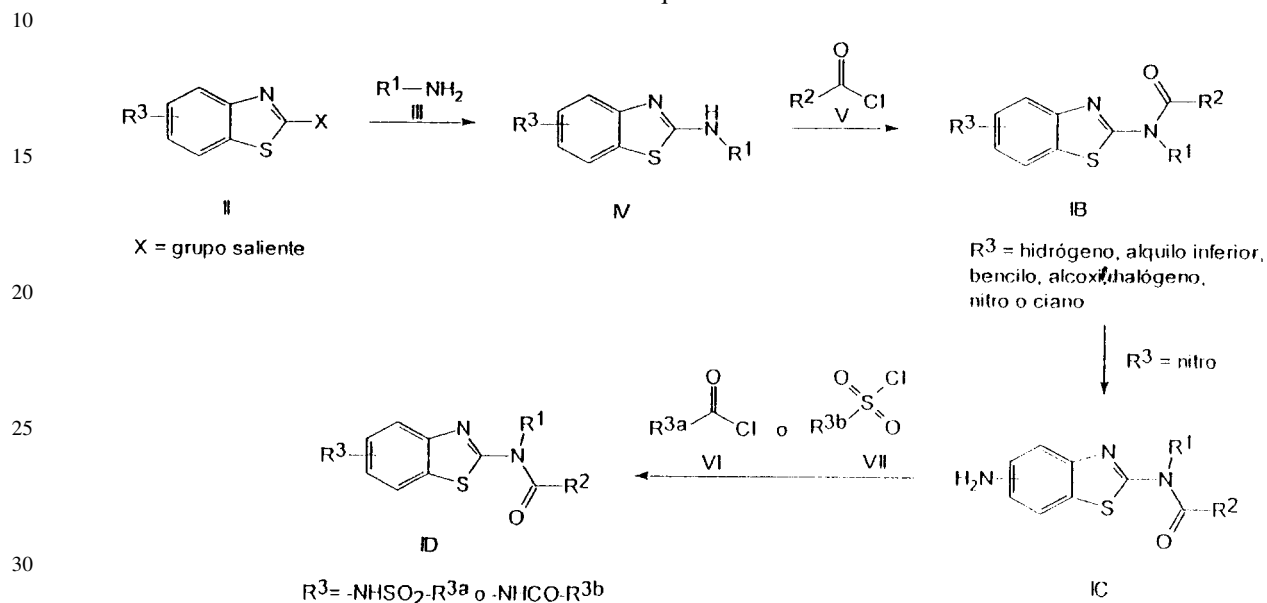
Los compuestos más preferidos de fórmula general (I) son aquellos compuestos seleccionados del grupo que  
40 consiste de

N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-diclorofenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-fluoro-benzamida,  
45 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
50 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida,  
55 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dietoxifenil)-benzamida,  
N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
60 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida y sales farmacéuticamente aceptables de los  
65 mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados empleando los métodos generales descritos a continuación:

La preparación de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (Ia) de la presente invención (compuestos de fórmulas IB, IC y ID, respectivamente, en el Esquema más adelante), puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de esos compuestos de la presente invención son ilustradas en el siguiente Esquema 1. La experiencia requerida para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes es bien conocida por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados dados anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

Esquema 1



Los compuestos de fórmula IB (compuestos de fórmula I en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, venció, alcoxi, halógeno, nitro o ciano) pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema 1 como sigue:

a) los derivados de N-aril-1,3-benzotiazol-2-amina IV o bien se encuentran comercialmente disponibles o bien pueden ser preparados a partir de precursores comercialmente disponibles por métodos conocidos en la técnica, preferiblemente a partir de un 1,3-benzotiazol II adecuado, el cual se encuentra comercialmente disponible o es accesible sintéticamente vía los procedimientos generales descritos por ejemplo en la EP 0 042 013 (X = grupo saliente adecuado el cual no produce ninguna reacción lateral adversa durante el procedimiento de propagación; comúnmente Cl o halógeno, y similares), y una anilina III (comercialmente disponible) mezclando los materiales iniciales con o sin un disolvente en presencia o ausencia de un ácido. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en algún grado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen: etanol, metanol, dioxano y similares. No existe restricción particular sobre la naturaleza del ácido usado en esta etapa, y cualquier ácido comúnmente usado en este tipo de reacción puede ser igualmente empleado aquí. Ejemplos de esos ácidos incluyen: HCl, HOAC y similares en un disolvente o sin un disolvente presente. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Encontramos conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente dependiendo de muchos factores, de manera notable la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días será usualmente suficiente para producir los derivados de N-aril-1,3-benzotiazol-2-amina IV respectivos. Esta conversión descrita puede ser efectuada por los métodos descritos en la literatura (véase por ejemplo la WO97/49704 o Sawhney, S.N.; Akora, S.K.; Singh, J.V.; Bansal, O.P.; Singh, S.P.; Indian J. Chem. 1978, 16, 605-609).

b) La conversión de los derivados de N-aril-1,3-benzotiazol-2-amina IV respectivos para tener acceso a los derivados de 1,3-benzotiazol-2-il-N-aril-benzamida IB correspondientes, puede llevarse a cabo a partir de los materiales iniciales adecuados de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la conversión de la porción anilina de los compuestos de fórmula IV puede efectuarse por la reacción de IV con los cloruros de ácido V adecuados, en presencia o ausencia de un disolvente y en presencia o ausencia de una base para obtener las amidas IB respectivas. No existe restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: diclorometano, THF, dioxano, y similares. No existe una restricción particular sobre la naturaleza de la base empleada en esta etapa, y cualquier base comúnmente usada en este tipo de reacción puede igualmente ser empleada aquí. Ejemplos de estas bases incluyen la trietilamina, diisopropiletilamina, ter-butóxido de potasio (KOTu), y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Encontramos conveniente llevar a cabo la reacción

con calentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, de manera notable la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días será suficiente habitualmente para producir los derivados de 1,3-benzotiazol-2-il-N-aril-benzamida IA deseados. Este tipo de conversión puede ser efectuada por los métodos descritos en la literatura (véase, por ejemplo, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to functional Group Preparations*, 2da Edición, Richard C. Larock. John Wiley & sons, New York, NY. 1999). Los compuestos de fórmula IB resultantes (compuestos de fórmula I en donde  $R^3$  es hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, alcoxi, halógeno, nitro o ciano) son compuestos de la presente invención y pueden ser el producto deseado; de manera alternativa pueden ser sometidos a reacciones subsiguientes.

Los compuestos de fórmula IC (compuestos de fórmula I donde  $R^3$  es amino) pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema 1 como sigue:

c) Los compuestos de fórmula IB donde  $R^3$  es nitro pueden ser convertidos en sus derivados de amina IC respectivos por métodos de reducción, los cuales están descritos de manera amplia en la literatura y ya son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la reducción de la función nitro de los compuestos de fórmula IB ( $R^3$  = nitro; preferiblemente en la posición 6) puede ser efectuada por la reacción de IB ( $R^3$  = nitro, preferiblemente en la posición 6) con un agente reductor en presencia o ausencia de un disolvente y en presencia o ausencia de un ácido. No existe restricción particular sobre la naturaleza del agente reductor usado en esta etapa, y puede ser empleado igualmente aquí cualquier agente reductor comúnmente usado en este tipo de reacción. Ejemplos de esos agentes reductores incluyen el cloruro de estaño, hidrógeno y similares. No existe restricción particular sobre la naturaleza del ácido empleado en esta etapa, y cualquier ácido comúnmente usado en este tipo de reacción puede igualmente ser empleado aquí. Ejemplos de esos ácidos incluyen al HCl, HOAC y similares en un disolvente o sin un disolvente presente. No existe restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción a los reactivos implicados y que puedan disolver los reactivos, al menos en algún grado. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen la dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dioxano y similares. La reacción puede tener lugar en un alto intervalo de temperaturas, la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Encontramos conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, de manera notable la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 h a varios días será habitualmente suficiente para producir los productos ID deseados. Los compuestos resultantes de fórmula ID son compuestos de la presente invención y pueden ser el producto deseado; de manera alternativa pueden ser sometidos a reacción subsiguientes.

Los compuestos de fórmula ID (compuestos de fórmula I en donde  $R^3$  es  $-NHSO_2-R^{3a}$  o  $-NHCO-R^{3b}$ ) pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema 1 como sigue:

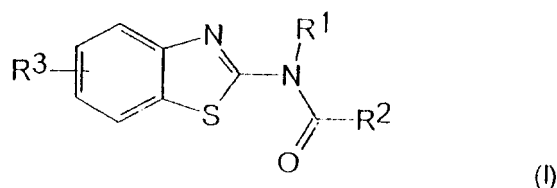
Los compuestos de fórmula ID pueden ser preparados a partir de los materiales iniciales de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. La conversión de la porción amino en IC para acceder a las sulfonamidas o amidas ID ( $R^3$  =  $-NHSO_2-R^{3a}$  o  $-NHCO-R^{3b}$ , preferiblemente en la posición 6) puede ser efectuada por los métodos descritos en la literatura. Por ejemplo, la conversión de los derivados de amino IC o sus sales respectivas para acceder a los compuestos de fórmula ID es efectuada por la reacción de IC con los cloruros de ácidos VI o cloruros de sulfonilo VII adecuados (compuestos conocidos o compuestos preparados por métodos conocidos) respectivamente en presencia o ausencia de un disolvente y en presencia o ausencia de una base. No existe restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen al diclorometano (DCM), dioxano, tetrahidrofurano (THF) y similares. No existe restricción particular sobre la naturaleza de la base usada en esta etapa, y cualquier base comúnmente usada en este tipo de reacción puede igualmente ser empleada aquí. Los ejemplos de esas bases incluyen la trietilamina, diisopropilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un intervalo amplio de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Encontramos conveniente llevar a cabo la reacción con un calentamiento desde la temperatura ambiente hasta el reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, de manera notable la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un período de 0,5 hasta varios días será habitualmente suficiente para producir los derivados de amida o sulfonamida ID ( $R^3$  =  $-NHSO_2-R^{3a}$  o  $-NHCO-R^{3b}$ ; preferiblemente en la posición 6). Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que efectúan esas reacciones véase por ejemplo *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2da Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999.

Se apreciará, que los compuestos de fórmula general (I) de esta invención pueden ser derivados como grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto de origen *in vivo*.

Como se describió anteriormente, los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser usados como sustancias terapéuticamente activas, especialmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que estén asociadas con la modulación de los receptores CB1. En una modalidad, la invención se refiere por lo tanto a compuestos como los definidos anteriormente para emplear como sustancias terapéuticas activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores CB1.

## ES 2 303 077 T3

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I):



10

en donde

15

R<sup>1</sup> es fenilo, o fenil mono-, di- o tri-sustituido, independientemente por halógeno, alcoxilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior halogenado o di-alquilamino inferior;

20

R<sup>2</sup> es fenilo, o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por halógeno, alquilo inferior halogenado, nitro o ciano;

25

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, alcoxilo inferior, halógeno, ciano, nitro, amino, -NHSO<sub>2</sub>-R<sup>3a</sup> o -NHCO-R<sup>3b</sup>;

30

R<sup>3a</sup> es alquilo inferior, di-alquilamino inferior, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por alquilo inferior;

35

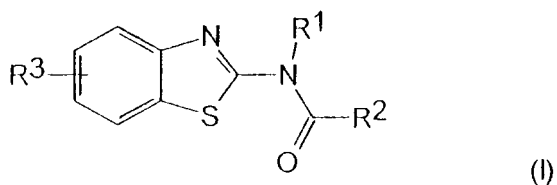
R<sup>3b</sup> es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, por alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además al empleo de compuestos como se han definido más arriba para la preparación de medicamentos útiles para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades las cuales están asociadas con la modulación de los receptores CB1.

Además, la invención se refiere al empleo de compuestos de fórmula (I).

40



45

en donde

50

R<sup>1</sup> es fenilo, o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por halógeno, alcoxilo inferior, alquilo inferior, alcoxilo inferior halogenado o di-alquilamino inferior;

55

R<sup>2</sup> es fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por halógeno, alquilo inferior halogenado, nitro o ciano;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, alcoxi inferior, halógeno, ciano, nitro, amino, -NHSO<sub>2</sub>-R<sup>3a</sup> o -NHCO-R<sup>3b</sup>;

60

R<sup>3a</sup> es alquilo inferior, di-alquilamino inferior, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior;

R<sup>3b</sup> es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior;

R<sup>3b</sup> es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí, por alquilo inferior;

O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores CB1. Esos medicamentos comprenden un compuesto como se definió anteriormente.

En este contexto, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de los receptores CB1” significa enfermedades las cuales pueden ser tratadas y/o prevenidas mediante la modulación de los receptores CB1. Esas enfermedades, abarcan pero no se limitan a trastornos psíquicos, especialmente la ansiedad y trastornos por ansiedad, psicosis, esquizofrenia, depresión, trastornos por abusos de sustancias incluyendo el abuso de psicotrópicos, por ejemplo por el abuso y/o dependencia a sustancias, incluyendo la dependencia al alcohol y la dependencia a la nicotina,

neuropatías, migraña, tensión, epilepsia, discinesias, enfermedad de Parkinson, amnesia, trastornos de la memoria y trastornos cognoscitivos, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, trastornos por la comida, obesidad, diabetes tipo II o diabetes insulina dependiente (NIDD), enfermedades gastrointestinales, vómito, diarrea, trastornos urinarios, trastornos cardiovasculares, trastornos por infertilidad, inflamaciones, infecciones, cáncer, trastornos relacionados con la desmielinización, neuroinflamación, en particular la aterosclerosis, o síndrome de Guillain-Barré, encefalitis vírica, incidentes vasculares cerebrales y trauma craneal.

En un aspecto preferido, la expresión “enfermedades relacionadas con la modulación de los receptores CB1” se refiere a trastornos por la comida, obesidad, diabetes tipo II o diabetes no insulina dependientes (NIDD, por sus siglas en inglés) neuroinflamación, diarrea, abuso y/o dependencia de sustancias incluyendo la dependencia al alcohol y dependencia a la nicotina. En un aspecto más preferible el término se relaciona por trastornos de la comida, obesidad, diabetes II o diabetes no insulina dependientes (NIDD), abuso y/o dependencia de sustancias incluyendo la dependencia al alcohol y dependencia a la nicotina, siendo la obesidad especialmente preferida.

Un objetivo aún más preferido es proporcionar el empleo de uno de los presentes compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de la diabetes Tipo II [diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM, por sus siglas en inglés)] en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente, cuando el inhibidor de lipasa es el orlistato. También un objetivo de la invención es el método como se describió anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un inhibidor de la lipasa, particularmente la tetrahidrolipstatina.

Otro objetivo preferido es el de proporcionar el empleo de uno de los compuestos presentes para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad y trastornos de la comida, de modo que juntos proporcionen un alivio efectivo. Otros fármacos adecuados incluye, pero no se limitan a agentes anoréxicos, inhibidores de lipasa e inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina (SSRI). Las combinaciones o asociaciones de los agentes anteriores puede abarcar la administración separada, secuencial o simultánea.

El inhibidor preferido de la lipasa es la tetrahidrolipstatina.

Los agentes anoréxicos adecuados para emplear en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropiona, difemetoxidina, N-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfeparamona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetracina, fenmetracina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agentes anoréxicos más preferidos son la sibutramina y fentermina.

Inhibidores adecuados para la reabsorción de la serotonina empleados en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las siguientes pruebas fueron llevadas a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

Se determinó la afinidad de los compuestos de la invención para los receptores CB1 de canabinoides empleando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK) en los cuales el receptor CB1 de cannabis humano se transfectó transitoriamente usando el sistema del virus Semliki Forest juntamente con [3H]-CP-55,940 como radioligando. Después de la incubación de la preparación de membrana celular recién preparada con el [3H]-ligando con o sin la adición de los compuestos de la invención, se efectuó la separación del ligando unido y libre por filtración sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad sobre el filtro se midió por conteo de los destellos en fase líquida.

La afinidad de los compuestos de la invención a los receptores CB2 de canabinoides fue determinada usando preparaciones de membrana de células de riñón embrionario humano (HEK, por sus siglas en inglés) en las cuales el receptor CB2 humano de cannabis se transfectó transitoriamente usando el sistema del virus Semliki Forest juntamente con [3H]-CP-55,940 como radioligando. Después de la incubación de una preparación de membrana celular recién preparada con el [3H]-ligando con o sin adición de los compuestos de la invención, se efectuó la separación del ligando unido y libre por filtración sobre filtros de fibra de vidrio. La radioactividad sobre el filtro se midió por conteo de los destellos en fase líquida.

La actividad antagonista CB1 del canabinoide de los compuestos de la invención se determinó por estudios funcionales usando células CHO en las cuales los receptores humanos del canabinoide son expresados de manera estable (véase M. Rinaldi-Carmona *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (1996) 871). La expresión estable del receptor humano

## ES 2 303 077 T3

del canabinoide en sistemas de células fue descrita por primera vez en Nature 1990, 346, 561-564 (CB1) y en Nature 1993, 365, 61-65 (CB2) respectivamente. La adenilil ciclasa fue estimulada usando forskolina y se midió cuantificando la cantidad de AMP cíclico acumulado. La activación concomitante de los receptores CB1 por agonistas del receptor CB1 (por ejemplo, CP-55,940 o (R)-WIN-55212-2) puede atenuar la acumulación de AMPc inducida por forskolina en una forma dependiente de la concentración. Esta respuesta mediada por el receptor CB1 puede ser antagonizada por antagonistas del receptor CB1 como los compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) muestran una afinidad excelente para el receptor CB1, determinada con las condiciones experimentales descritas en Devane *et al.*, Mol. Pharmacol. 34 (1988) 605-613. Los compuestos de la presente invención de las sales o solvatos farmacéuticamente aceptable son antagonistas y selectivos del receptor CB1 con afinidades inferiores a  $CI_{50} = 5 \mu M$ , preferiblemente inferiores a  $IC_{50} = 2 \mu M$ . Tienen por lo menos una selectividad 10 veces mayor respecto al receptor CB2.

Compuesto del ejemplo	$CI_{50}$ [ $\mu M$ ]
8	0,73
9	1,96
12	2,48
28	1,38
45	0,83
52	1,59
57	1,42

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden ser administrados, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites. La administración oral es la preferida.

La producción de preparaciones farmacéuticas puede ser efectuada de una forma familiar para cualquier persona experta en la técnica a partir de los compuestos descritos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, preparando una forma de administración galénica junto con materiales excipientes sólidos o líquidos adecuados no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales excipientes adecuados no son únicamente materiales excipientes inorgánicos, sino también materiales excipientes orgánicos. De este modo, por ejemplo, pueden usarse lactosa, almidón de maíz, y derivados del mismo, talco, ácido esteárico, o sus sales como materiales excipientes para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, y cápsulas de gelatina dura. Los materiales excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda, son por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi sólidos o líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede no requerirse excipientes, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes adecuados para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites o naturales o endurecidos, ceras grasas y polioles semi-líquidos. Los materiales excipientes adecuados para las preparaciones tóxicas son glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilen glicoles y derivados de celulosa.

Los estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de la consistencia, agentes que mejoran el sabor, sales para hacer variar la presión osmótica, sustancias tampones, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes, y antioxidantes usuales, entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

Las dosis de los compuestos de fórmula (I) pueden variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y condición individual del paciente y el modo de administración y, por supuesto, se ajustarán a los requerimientos individuales de cada caso en particular. Para pacientes adultos una dosis diaria de aproximadamente 1 a 1000 mg, especialmente de aproximadamente de 1 a 100 mg, entra en consideración. Dependiendo de la severidad de la enfermedad y el perfil farmacocinético preciso, el compuesto podría ser administrado con una o varias unidades de dosis diaria, por ejemplo con 1 a 3 unidades de dosis.

## ES 2 303 077 T3

Las preparaciones farmacéuticas contienen de manera conveniente, aproximadamente 1-500 mg, preferiblemente de 1-100 mg, de un compuesto de fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle.

5

### Ejemplos

EM = espectrometría de masas; ISP = pulverización iónica (iones positivos) corresponde a ESI (ionización por electropulverización iones positivos); mp = punto de fusión, aq = acuosa, THF = tetrahidrofurano, DMSO = dimetil-sulfóxido, DMF = dimetilformamida, DCM = diclorometano, K<sup>+</sup>OtBu = ter-butóxido de potasio, RMN = espectroscopia de resonancia magnética, nuclear.

#### 15 Ejemplo 1

##### *Materiales iniciales*

##### a) *Benzotiazol-2-il-(4-cloro-fenil)-amina*

20 Una mezcla de 1,7 g (10 mmoles) de 2-cloro-1,3-benzotiazol y 2,6 g (10 mmol) de 4-cloroanilina en 20 ml de ácido acético se calentó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con 200 ml de agua y la mezcla resultante fue extraída con 3 x 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con 2 x 100 ml de agua y secadas con MgSO<sub>4</sub>, filtradas y evaporadas hasta sequedad. El residuo fue recrystalizado en una mezcla de hexano/acetato de etilo para producir 1,4 g (54%) del compuesto del título.

25

1-H-RMN (300 MHz, CDC<sub>13</sub>)  $\delta$  = 10,6 (s, amplio, 1H, NH), 7,82 (m, 3H, (Ar-H-3/H-5)/H-7), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-4), 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H, Ar-H-2/H-6), 7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H-6), 7,18 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-5). EM (m/e): 261,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

30

##### b) *Benzotiazol-2-il-(3,5-dicloro-fenil)-amina*

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y 3,5-dicloro-anilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anteriormente.

35

1-H-RMN (300 MHz, CDC<sub>13</sub>)  $\delta$  = 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-7), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-4), 7,37 (m, 3HG, H-5, (Ar-H-2/H-6)/H-6), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-5), 7,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H, Ar-H-4). EM (m/e): 295,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

40

##### c) *Benzotiazol-2-il-(3,4-dicloro-fenil)-amina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir de 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y 3,4-dicloro-anilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior.

45

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 10,81 (s, amplio, 1H, NH), 8,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H, Ar-H-2), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-7), 7,63 (m, 3H, (Ar-H-5/H-6)/H-4), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-6), 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-5). EM (m/e): 295,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

50

##### d) *Benzotiazol-2-il-(4-metoxi-fenil)-amina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 4-metoxi-anilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior.

55

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 11,75 (s, amplio, 1H, NH), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H, H-7), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 2H, (Ar-H-2/Ar-H-6)), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-4), 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-6), 7,09 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-5), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H, (Ar-H-3/Ar-H-5)), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). EM (m/e): 257,1 (MH<sup>+</sup>, 100%).

60

##### e) *Benzotiazol-2-il-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 4-cloro-2-metil-anilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior.

65

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 9,68 (s, amplio, 1H, NH), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-7), 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H, Ar-H-5), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H-4), 7,31 (m, 3H, (Ar-H-2/Ar-H-6)/H-5)), 7,15 (t, J = 8,5 Hz, 1H, H-6), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). EM (m/e): 275,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## ES 2 303 077 T3

### f) *Benzotiazol-2-il-(4-etoxi-fenil)-amina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 4-etoxianilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior.

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 10,26 (s, amplio, 1H, NH), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-7), 7,68 (d, J = 6,9 Hz, 2H, (Ar-H-2/Ar-H-6)), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-4), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-6), 7,09 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-5), 6,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H, (Ar-H-3/Ar-H-5)), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). EM (m/e): 271,1 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### g) *Benzotiazol-2-il-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 3,4-dimetoxianilina (comercialmente disponible), de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior.

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 10,26 (s, amplio, 1H, NH), 7,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H-7), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-4), 7,40 (s, 1H, Ar-H-2), 7,30 (m, 2H, (Ar-H-6)/H-5), 7,15 (t, J = 7,1 Hz, 1H, H-6), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H, Ar-H-5), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). EM (m/e): 287,0 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### h) *N-benzotiazol-2-il-N',N'-dimetil-benceno-1,4-diamina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la N,N-dimetil-p-fenilendiamina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior.

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 10,08 (s, amplio, 1H, NH), 7,71 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H-7), 7,50 (m, 3H, (Ar-H-2/Ar-H-6)/H4)), 7,27 (t, J = 7,1 Hz, 1H, H-6), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-5), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H, (Ar-H-3/Ar-H-5)), 2,86 (s, 6H, N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). EM (m/e): 270,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### i) *N-benzotiazol-2-il-N',N'-dietil-benceno-1,4-diamina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y La N,N-dietil-p-fenilendiamina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior. EM (m/e): 298,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### j) *Benzotiazol-2-il-(3-metoxi-fenil)-amina*

El compuesto del título se encuentra comercialmente disponible o puede ser sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 3-metoxianilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior. EM (m/e): 257,0 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### k) *Benzotiazol-2-il-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 4-cloro-3-metoxianilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a) anterior. EM (m/z): 291,3 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### l) *Benzotiazol-2-il-(4-trifluorometoxifenil)-amina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 4-trifluorometoxianilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/z): 310,0 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### m) *(4-etoxi-fenil)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina*

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-6-nitro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 4-etoxianilina (comercialmente disponible), de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 a) anterior.

1-H-RMN (300 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  = 10,8 (s, amplio, 1H, NH), 8,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H-7), 8,16 (dd, J<sub>1</sub> = 8,9 Hz, J<sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1H, H-5), 7,65 (m, 3H, (Ar-H-2/Ar-H-6)/H4), 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H, (Ar-H-3/Ar-H-5)), 4,02 (c, J = 6,9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). EM (m/e): 316,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

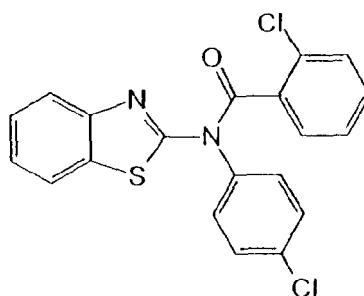
ES 2 303 077 T3

n) (3,4-dimetoxi-fenil)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina

El compuesto del título fue sintetizado a partir del 2-cloro-6-nitro-benzotiazol (comercialmente disponible) y la 3,4-dimetoxianilina (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a) anterior. EM (m/e): 332,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

Ejemplo 2

*N*-benzotiazol-2-il-2-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-benzamida



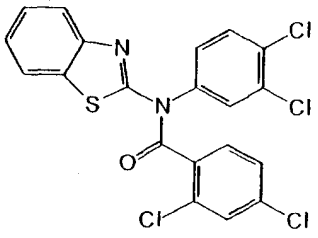
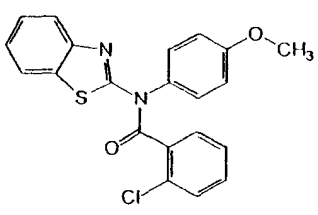
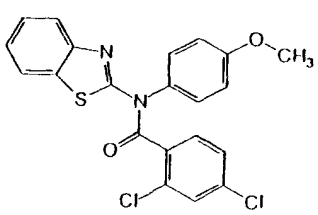
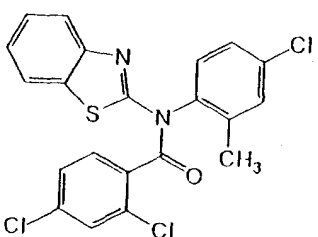
Una mezcla de 39,1 mg (0,15 mmoles) de benzotiazol-2-il-(4-cloro-fenil)-amina en 0,5 ml de THF, 45,2 mg (0,18 mmoles) de cloruro de 2-clorobenzoilo en 0,18 ml de THF y 0,17 ml de una solución 1 M de KOtBu en THF fue calentada a 50°C durante 16 h. Después de la adición de 0,5 ml de ácido fórmico las mezclas son sometidas a separación por CLAP preparativa de fase inversa fluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. La evaporación de las fracciones del producto produjo 40,1 mg (67%) del compuesto del título. EM MS (m/e): 399,3 (MH<sup>+</sup>, 100%).

De acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 2 han sido sintetizados derivados de 2*N*-benzotiazol-2-il-*N*-aril-benzamida a partir de derivados de benzotiazol-2-il-aril-amina y cloruro de ácido. Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación y comprenden del Ejemplo 3 hasta el Ejemplo 34.

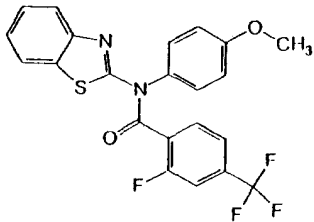
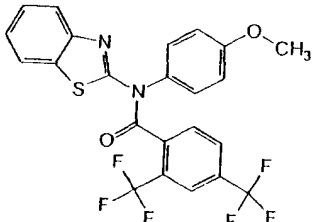
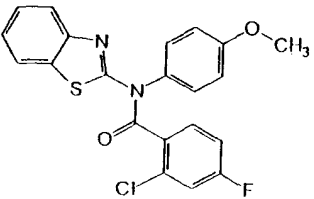
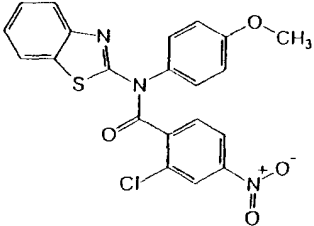
TABLA 1

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
3		<i>N</i> -benzotiazol-2-il-2-cloro- <i>N</i> -(3,5-dicloro-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3,5-dicloro-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	433,2
4		<i>N</i> -benzotiazol-2-il-2-cloro- <i>N</i> -(3,4-dicloro-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3,4-dicloro-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	433,0

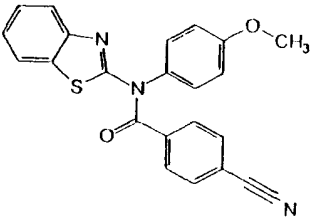
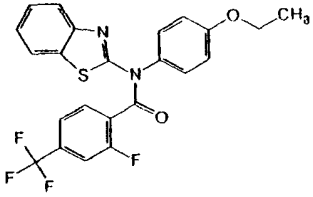
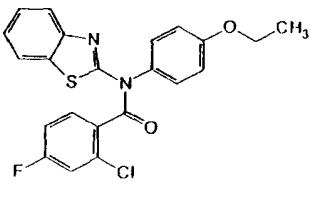
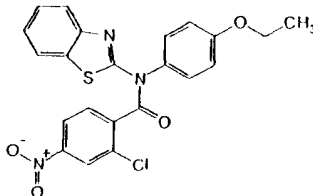
ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH', 100%)
5		N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3,4-dicloro-fenil)-amina y cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (comercialmente disponible)	469,0
6		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-metoxi-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	395,3
7		N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-metoxi-fenil)-amina y cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (comercialmente disponible)	429,4
8		N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-2-metil-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-cloro-2-metil-fenil)-amina y cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (comercialmente disponible)	447,1

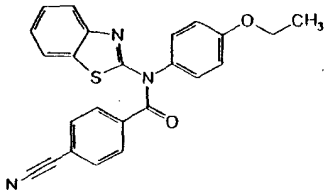
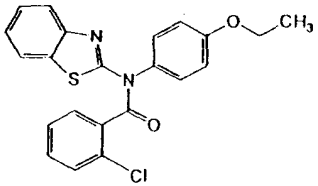
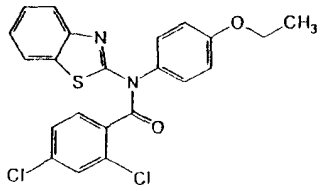
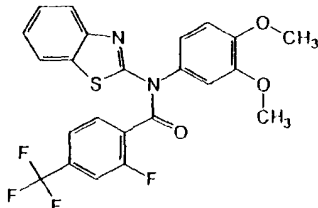
ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
5 10 15 20		N-benzotiazol-2-il-2-flúor-N-(4-metoxifenil)-4-trifluormetilbenzamida	Benzotiazol-2-il-(4-metoxifenil)-amina y cloruro de 2-flúor-4-trifluormetilbenzoilo (comercialmente disponible)	447,2
25 30 35		N-benzotiazol-2-il-N-(4-metoxifenil)-2,4-bis-trifluormetilbenzamida	Benzotiazol-2-il-(4-metoxifenil)-amina y cloruro de 2,4-bis-trifluormetilbenzoilo (comercialmente disponible)	497,1
40 45 50		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-metoxifenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-metoxifenil)-amina y cloruro de 2-cloro-4-flúorbenzoilo (comercialmente disponible)	413,1
55 60 65		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxifenil)-4-nitrobenzamida	Benzotiazol-2-il-(4-metoxifenil)-amina y cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo (comercialmente disponible)	440,2

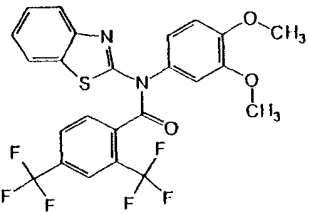
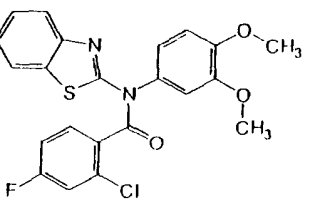
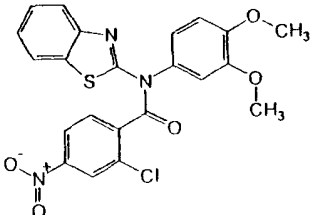
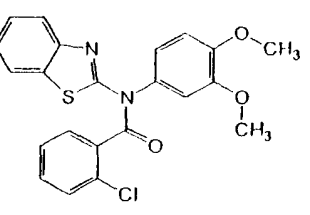
ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
5 10 15 13		N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-metoxifenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-metoxifenil)-amina y cloruro de 4-ciano-benzoilo (comercialmente disponible)	386,2
20 25 30 14		N-benzotiazol-2-il-N-(4-etoxi-2-fluor-4-trifluorometilfenil)-2-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-etoxi-2-fluor-4-trifluorometilfenil)-amina y cloruro de 2-fluor-4-trifluorometilbenzoilo (comercialmente disponible)	461,2
35 40 45 15		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-2-fluor-4-clorofenil)-2-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-etoxi-2-fluor-4-clorofenil)-amina y cloruro de 2-cloro-4-fluorbenzoilo (comercialmente disponible)	427,3
50 55 60 65 16		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-2-cloro-4-nitrofenil)-2-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-etoxi-2-cloro-4-nitrofenil)-amina y cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo (comercialmente disponible)	454,3

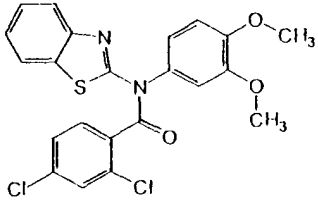
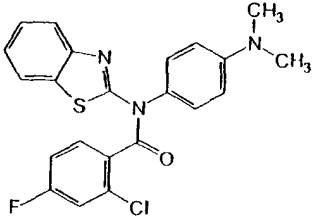
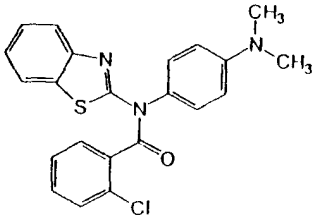
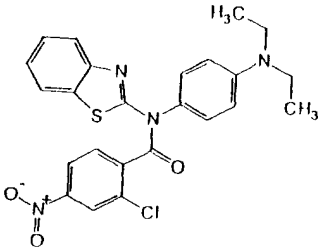
ES 2 303 077 T3

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
5 10 15 20		N-benzotiazol- 2-il-4-ciano-N- (4-etoxi- fenil)- benzamida	Benzotiazol-2- il-(4-etoxi- fenil)-amina y cloruro de 4- ciano-benzoilo (comercialmente disponible)	400,3
25 30 35		N-benzotiazol- 2-il-2-cloro-N- (4-etoxi- fenil)- benzamida	Benzotiazol-2- il-(4-etoxi- fenil)-amina y cloruro de 2- cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	409,2
40 45 50		N-benzotiazol- 2-il-2,4- dicloro-N-(4- etoxi-fenil)- benzamida	Benzotiazol-2- il-(4-etoxi- fenil)-amina y cloruro de 2,4- dicloro- benzoilo (comercialmente disponible)	443,1
55 60 65		N-benzotiazol- 2-il-N-(3,4- dimetoxi- fenil)-2-flúor- 4-tri- fluorometil- benzamida	Benzotiazol-2- il-(3,4-di- metoxi-fenil)- amina y cloruro de 2-flúor-4- trifluorometil- benzoilo (comercialmente disponible)	477,2

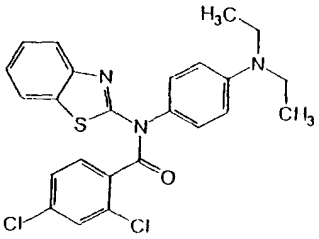
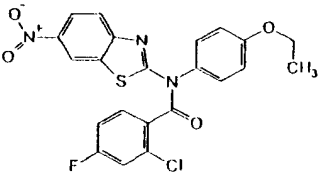
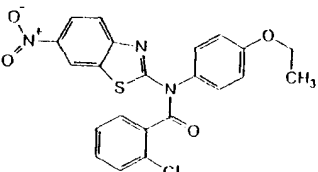
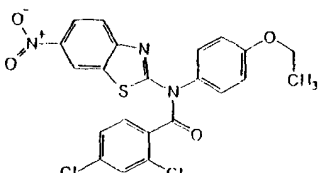
ES 2 303 077 T3

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
21		N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina y cloruro de 2,4-bis-trifluorometil-benzoilo (comercialmente disponible)	527,2
22		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-flúor-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-4-flúor-benzoilo (comercialmente disponible)	443,2
23		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-4-nitro-benzoilo (comercialmente disponible)	469,9
24		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	425,3

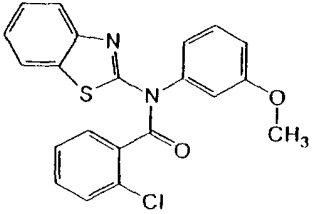
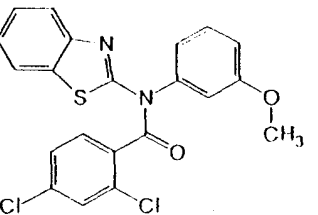
ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
5 10 15		N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida	benzotiazol-2-il-(3,4-dimetoxifenil)-amina y cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (comercialmente disponible)	461,2
20 25 30		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dimetilamino-fenil)-4-flúor-benzamida	N-benzotiazol-2-il-N',N'-dimetil-bencen-1,4-diamina y cloruro de 2-cloro-4-flúorbenzoilo (comercialmente disponible)	426,3
35 40 45		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dimetilamino-fenil)-benzamida	N-benzotiazol-2-il-N',N'-dimetil-bencen-1,4-diamina y cloruro de 2-cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	408,2
50 55 60 65		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilamino-fenil)-4-nitro-benzamida	N-benzotiazol-2-il-N',N'-dietil-bencen-1,4-diamina y cloruro de 2-cloro-4-nitrobenzoilo (comercialmente disponible)	481,3

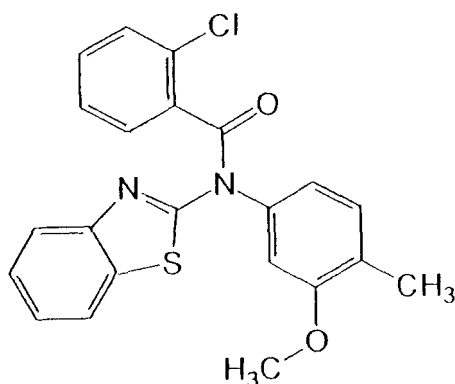
ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
29		N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-diethyl-amino-fenil)-benzamida	N-benzotiazol-2-il-N',N'-di-etil-bencen-1,4-diamina y cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (comercialmente disponible)	470,1
30		2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-flúor-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida	(4-etoxi-fenil)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina y cloruro de 2-cloro-4-flúor-benzoilo (comercialmente disponible)	472,1
31		2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida	(4-etoxi-fenil)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina y cloruro de 2-cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	454,3
32		2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida	(4-etoxi-fenil)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina y cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (comercialmente disponible)	488,2

ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
33		N-benzotiazol-2-yl-2-cloro-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3-metoxi-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	395,2
34		N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3-metoxi-fenil)-amina y cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (comercialmente disponible)	429,3

## Ejemplo 35

*N*-benzotiazol-2-il-2-cloro-*N*-(3-metoxi-4-metil-fenil)-benzamida

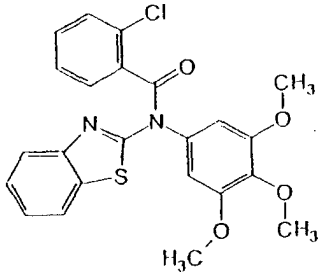
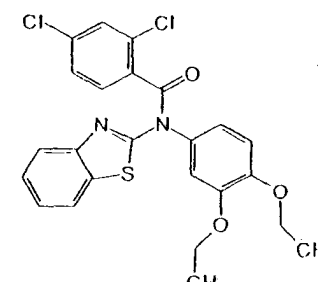
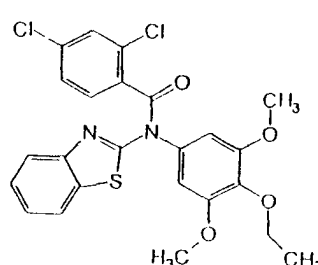
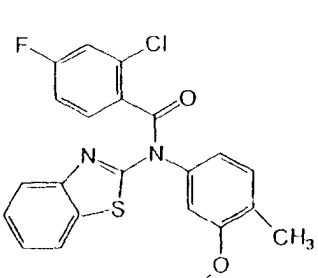
Una mezcla de 0,339 g (2 mmoles) de 2-clorobenzotiazol (comercialmente disponible) y 0,275 g (2 mmoles) de 3-metoxi-4-metil-anilina (comercialmente disponible) en 4 ml de ácido acético calentado a 115°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla fue sometida a separación por CLAP preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. Las fracciones del producto de benzotiazol-2-il-(3-metoxi-4-metil-fenil)-amina fueron evaporadas a sequedad y se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2 con cloruro de 2-clorobenzoilo para producir el compuesto del título. EM (m/e): 409,3 (MH<sup>+</sup>, 100%).

De acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 35 han sido sintetizados derivados de *N*-benzotiazol-2-il-*N*-(aril)-benzamida adicionales por reacción del 2-clorobenzotiazol con la anilina respectiva (comercialmente disponible) y posteriormente con el cloruro de ácido respectivo. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación y comprenden del Ejemplo 36 hasta el Ejemplo 43.

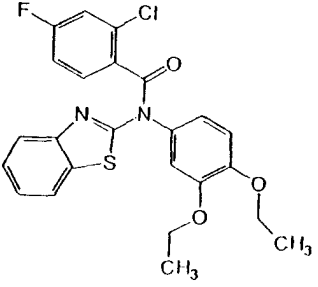
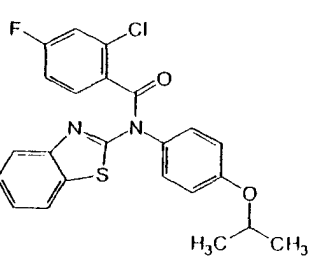
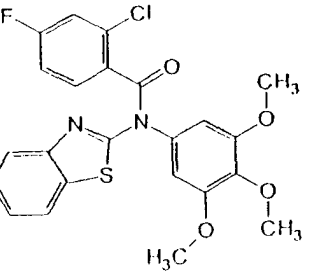
TABLA 2

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
36		<i>N</i> -benzotiazol-2-il-2-cloro- <i>N</i> -(3,4-dietoxifenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(3,4-dietoxifenil)-amina y cloruro benzoilo (comercialmente disponible)	453,4

ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
5 10 15 20		N-benzotiazol-2- il-2-cloro-N-(3, 4,5-trimetoxi- fenil)-benzamida	Benzotiazol-2- il-(3,4,5-tri- metoxi-fenil)- amina y cloruro de 2-cloro- benzoilo (comercialmente disponible)	455,4
25 30 35		N-benzotiazol-2- il-2,4-dicloro- N-(3,4-dietoxi- fenil)-benzamida	Benzotiazol-2- il-(3,4-di- etoxi-fenil)- amina y cloruro de 2,4-dicloro- benzoilo (comercialmente disponible)	487,2
40 45 50		N-benzotiazol-2- il-2,4-dicloro- N-(3,4,5-tri- metoxi-fenil)- benzamida	Benzotiazol-2- il-(3,4,5-tri- metoxi-fenil)- amina y cloruro de 2,4-dicloro- benzoilo (comercialmente disponible)	489,2
55 60 65		N-benzotiazol-2- il-2-cloro-4- flúor-N-(3- metoxi-4-metil- fenil)-benzamida	Benzotiazol-2- il-(3-metoxi-4- metil-fenil)- amina y cloruro de 2-cloro-4- flúor-benzoilo (comercialmente disponible)	427,3

ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
41		N-benzotiazol-2- il-2-cloro-N- (3,4-dietoxi- fenil)-4-flúor- benzamida	Benzotiazol-2- il-(3,4- dietoxi-fenil)- amina y cloruro de 2-cloro-4- flúor-benzoilo (comercialmente disponible)	471,2
42		N-benzotiazol-2- il-2-cloro-4- flúor-N-(4- isopropoxi- fenil)-benzamida	Benzotiazol-2- il-(4-iso- propoxi-fenil)- amina y cloruro de 2-cloro-4- flúor-benzoilo (comercialmente disponible)	441,3
43		N-benzotiazol-2- il-2-cloro-4- flúor-N-(3,4,5- trimetoxi-fenil)- benzamida	Benzotiazol-2- il-(3,4,5-tri- metoxi-fenil)- amina y cloruro de 2-cloro-4- flúor-benzoilo (comercialmente disponible)	473,1

## Ejemplo 44

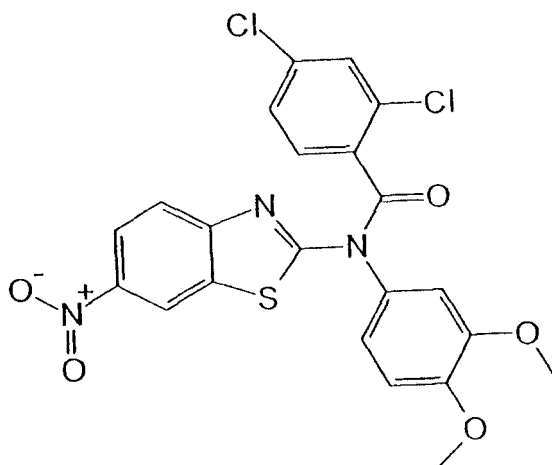
*2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida*

5

10

15

20



25

El compuesto del título fue sintetizado a partir del (3,4-dimetoxi-fenil)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina y el cloruro de 2,4-diclorobenzilo (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 2. EM (m/e): 504,1 (MH<sup>+</sup>, 100%).

30

## Ejemplo 45

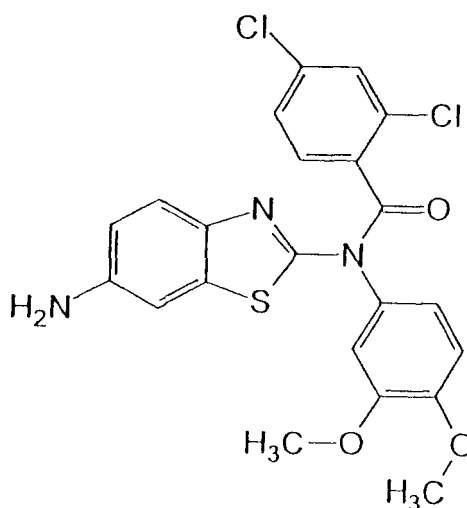
*N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida*

35

40

45

50



55

60

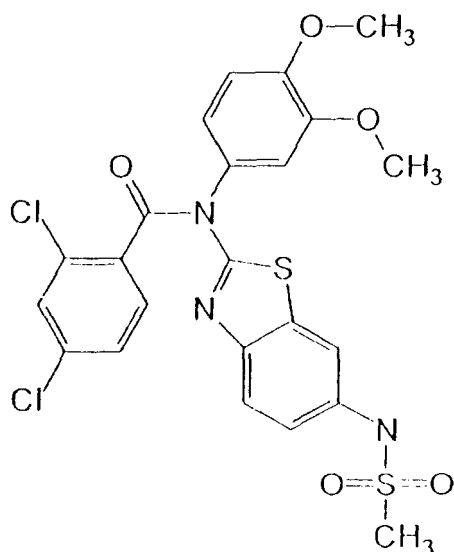
Una mezcla de 2 g (3,97 mmol) de 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida en 25 ml de DMF y 4 ml 1N de HCl fue tratada con 2,24 g de dihidrato de cloruro de estaño (II) se calentó a 80°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregaron 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica es tratada con decalit y filtrada. La fase orgánica del filtrado fue lavada con NaCl saturado, secada sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada y evaporada hasta sequedad. El residuo fue purificado sobre CLAP preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua para obtener 536 mg (29%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillento. EM (m/e): 474,0 (MH<sup>+</sup>, 100%).

65

ES 2 303 077 T3

Ejemplo 46

2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonilamino-benzotiazol-2-il)-benzamida

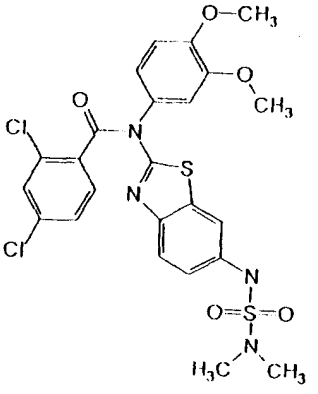
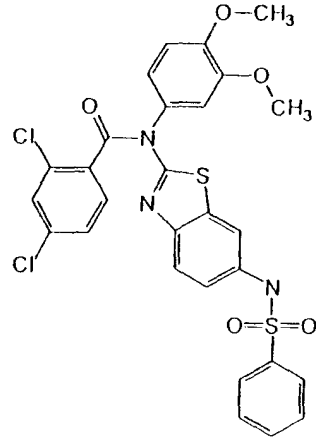
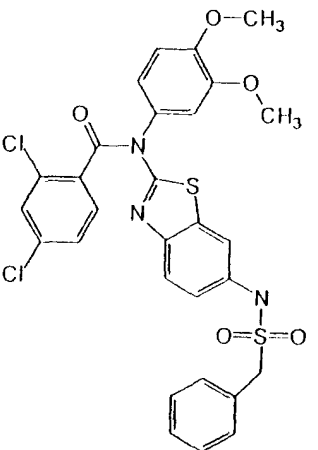


Una mezcla de 33,2 mg (0,07 mol) de N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida en 0,7 ml de DCM, 18,2 mg (0,18 mmol) de  $\text{NEt}_3$  y 10,3 mg (0,091 mmol) de cloruro de metansulfonilo en 0,2 ml de DCM y se hizo reaccionar durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación de todos los volátiles el residuo fue retirado en DMF/acetonitrilo y sometido a separación por CLAP preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua para producir 9,6 mg (25%) del compuesto del título. EM (m/e): 552,1 ( $\text{MH}^+$ , 100%).

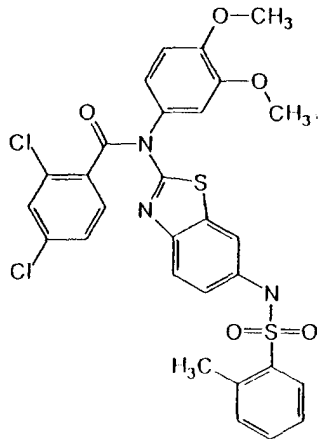
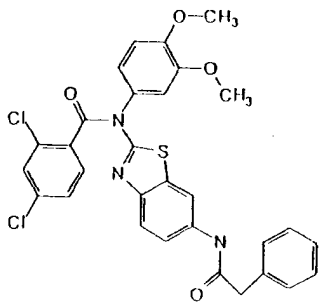
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 46, han sido sintetizados derivados de 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida o 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-sulfonamido-benzotiazol-2-il)-benzamida a partir de N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruros de sulfonilo o cloruros de ácido (comercialmente disponibles). Los resultados se muestran en la tabla 3 a continuación y comprenden del Ejemplo 47 hasta el ejemplo 52.

TABLA 3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM ( $\text{MH}^+$ , 100%)
47		N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de butil sulfonilo	594,2

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
48		N-[6-(dimetil-amino-1-sulfonyl-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de dimetilamino sulfonilo	581,2
49		N-[6-(bencen-sulfonyl-amino)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de bencensulfonilo	614,1
50		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetan-sulfonylamino-benzotiazol-2-il)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de fenil-metan-sulfonilo	628,1

ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
51		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida y cloruro de 2-metil-bencen-sulfonilo	628,1
52		2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-N-(6-fenilacetilamino-benzotiazol-2-il)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida y cloruro de fenil-acetilo	592,2

## Ejemplo 53

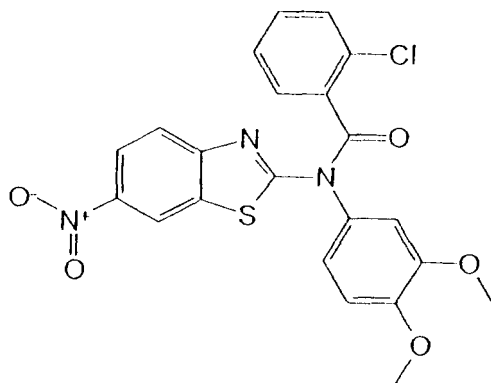
*2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida*

5

10

15

20



25

El compuesto del título fue sintetizado a partir de la (3,4-dimetoxi-fenil)-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-amina y el cloruro de 2-clorobenzoilo (comercialmente disponible) de acuerdo con el procedimiento seguido por el Ejemplo 2. EM (m/e): 469,7 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## Ejemplo 54

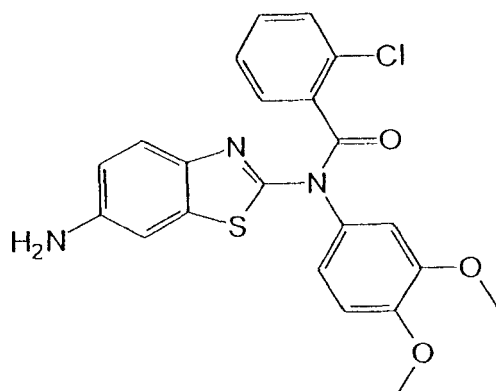
*N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida*

35

40

45

50



El compuesto del título fue sintetizado a partir de la 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida de acuerdo con el procedimiento descrito por el Ejemplo 45. EM (m/e): 440,1 (MH<sup>+</sup>, 100%).

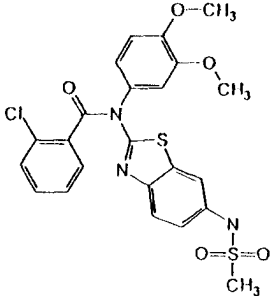
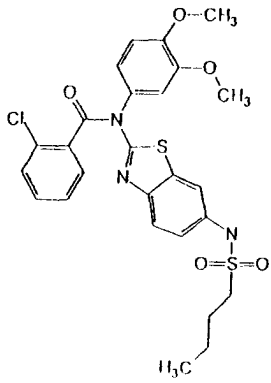
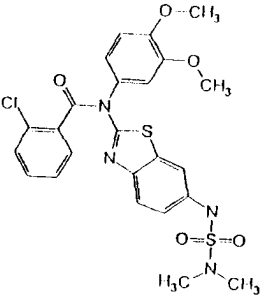
55

60

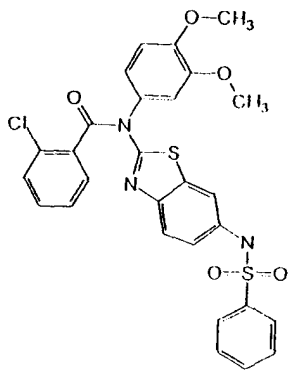
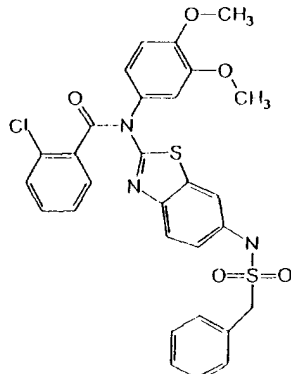
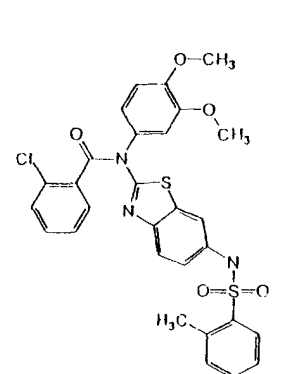
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 46 han sido sintetizados la 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-amido-benzotiazol-2-il)-benzamida o la 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-6-sulfonamido-benzotiazol-2-il)-benzamida a partir de la N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruros de sulfonilo o cloruros de ácido (comercialmente disponibles). Los resultados se muestran en la tabla 4 a continuación y comprenden del Ejemplo 55 hasta el Ejemplo 61.

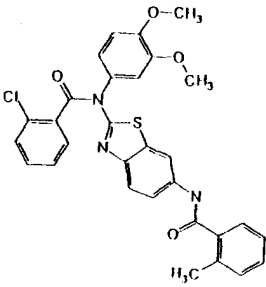
65

TABLA 4

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH', 100%)
55		2-cloro-N-(3,4-di-metoxi-fenil)-N-(6-metano-sulfonilamino-benzotiazol-2-il)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de metan-sulfonilo	518,2
56		N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de butan Sulfonilo	560,2
57		N-[6-(dimetil-amino-1-sulfo-nilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de dimetilamino sulfonilo	547,2

ES 2 303 077 T3

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
58		N-(6-benceno-sulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de bencenosulfonilo	580,2
59		2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetanosulfonilamino-benzotiazol-2-il)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de fenil metansulfonilo	594,2
60		2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida y cloruro de 2-metil-benceno-sulfonilo	594,2

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
61		N-(6-(2-metilbenzoylamino)-benzotiazol-2-yl)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida	N-(6-amino-benzotiazol-2-yl)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida y cloruro de 2-metilbenzoilo	558,2

25

## Ejemplo 62

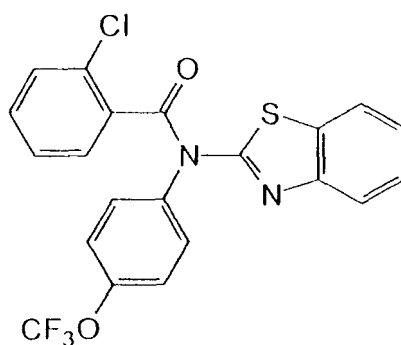
*N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida*

30

35

40

45



50

A 0,2 g (0,6 mmoles) de benzotiazol-2-il-(4-trifluorometoxifenil)-amida disuelta en tetrahidrofurano (5 mL), se agregaron t-butilato de potasio (0,11 g, 1,0 mmoles) y cloruro de 2-clorobenzoilo (0,13 g, 0,7 mmoles). La mezcla fue agitada durante 3 h a temperatura ambiente. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas fueron reunidas, secadas con MgSO<sub>4</sub> y produjeron después de la evaporación y cromatografía (gel de sílice; n-hexano/acetato de etilo) el compuesto del título (0,26 g; 89%). EM (m/z): 449,4 (MH<sup>+</sup>, 100%).

55

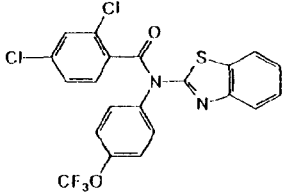
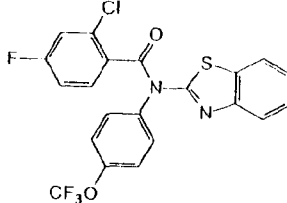
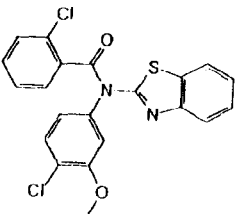
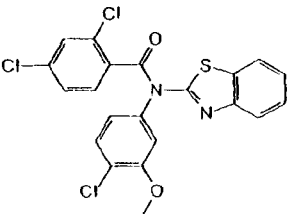
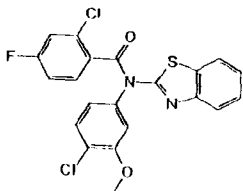
De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para la síntesis del Ejemplo 61, han sido sintetizados derivados de la benzotiazol-2-il-benzamida a partir de derivados de la benzotiazol-2-il-fenilamina y cloruros de ácido. Los resultados se muestran en la Tabla 5 a continuación y comprenden del Ejemplo 63 al Ejemplo 67.

60

65

ES 2 303 077 T3

TABLA 5

Ejemplo N°	Estructura	Nombre del compuesto	Materiales iniciales	PM (MH <sup>+</sup> , 100%)
5 10 15 63		N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-trifluorometoxi-fenil)-benzamida	benzotiazol-2-il-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina y 2,4-cloruro de diclorobenzoilo (comercialmente disponible)	483,5
20 25 30 64		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-trifluormetoxi-fenil)-benzamida	benzotiazol-2-il(4-trifluorometoxi-fenil)-amina y 2-cloro-4-flúor-cloruro de benzoilo (comercialmente disponible)	467,5
35 40 65		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-benzoilo (comercialmente disponible)	429,4
45 50 55 66		N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-amina y cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (comercialmente disponible)	463,7
60 65 67		N-benzotiazol-2-il-2-cloro-flúor-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida	Benzotiazol-2-il-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina y cloruro de 2-cloro-4-flúor-benzoilo (comercialmente disponible)	447,4

## ES 2 303 077 T3

### Ejemplos galénicos

#### Ejemplo A

5 Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes pueden ser elaboradas de manera convencional

<u>Ingredientes</u>	<u>Por tableta</u>	
10 Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
15 Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
20 Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Almidón glicolato de sodio	12,5 mg	17,0 mg
25 Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso de Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
30 Recubrimiento de Película:		
Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
35 Polietilen glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
40 Óxido de hierro (Amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

45 El ingrediente activo se tamizó y mezcló con celulosa microcristalina y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio y se comprimó para producir núcleos de 120 ó 350 mg respectivamente. Los núcleos se lavaron con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

#### 50 Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden ser elaboradas en una forma convencional

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
55 Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
60 Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
65 Talco	5,0 mg

Los componentes son tamizados y mezclados y llenados en cápsulas del número 2.

## ES 2 303 077 T3

### Ejemplo C

Las soluciones inyectadas pueden tener la siguiente composición:

5	Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
	Polietilenglicol 400	150,0 mg
10	Ácido acético	agregar c.s. para pH 5,0
	Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

15 El ingrediente activo es disuelto en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH es ajustado a 5,0 mediante la adición de ácido acético. El volumen es ajustado a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. La solución es filtrada, llenada en frascos usando un promedio apropiado y esterilizado.

20

25

30

35

40

45

50

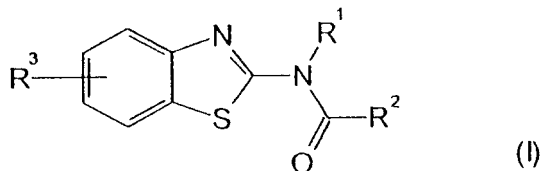
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)



$R^1$  es fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado o dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono;

$R^2$  es fenilo o fenil mono- di- o tri-sustituido independientemente entre sí por halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado, nitro o ciano;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, ciano, nitro, amino,  $-NHSO_2-R^{3a}$  o  $-NHCO-R^{3b}$ ;

$R^{3a}$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

$R^{3b}$  es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di-, tri-sustituido, independientemente entre sí por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para emplear como sustancia terapéuticamente activa.

2. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es fenil mono- o di-sustituido, independientemente entre sí por halógeno, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono.

3. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es 4-cloro-fenilo 4-cloro-3-metoxi-fenilo o 3,4-dimetoxi-fenilo.

4. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^2$  es fenilo mono- sustituido con halógeno.

5. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^2$  es 2-cloro-fenilo o 2,4-diclorofenilo.

6. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde  $R^3$  es hidrógeno, nitro, amino,  $-NHSO_2-R^{3a}$  o  $-NHCO-R^{3b}$ .

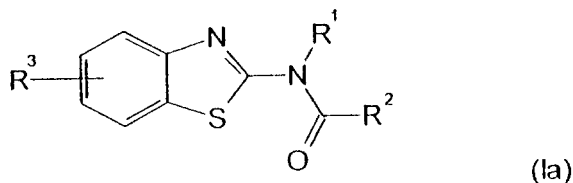
7. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde  $R^3$  es hidrógeno.

8. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  $R^3$  es un anillo de benzotiazol en la posición 6.

9. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde  $R^{3a}$  es metilo, n-butilo, dimetilamino, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido con metilo.

10. Compuestos para emplear como sustancia terapéuticamente activa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde  $R^{3b}$  es bencilo o fenilo mono-sustituido con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

## 11. Compuesto de fórmula (Ia)



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

15  $R^1$  es fenilo, o fenilo mono- o di o tri-sustituido, independientemente entre sí por halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado o dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono;

20  $R^2$  es fenilo o fenilo mono-, di o tri-sustituido, independientemente entre sí por halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado, nitro o ciano;

25  $R^3$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano, nitro, amino,  $-NHSO_2-R^{3a}$  o  $-NHCO-R^{3b}$ ;

30  $R^{3a}$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

35  $R^{3b}$  es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, siempre que cuando  $R^3$  sea hidrógeno,  $R^1$  se seleccione del grupo formado por 2-halógeno-fenilo, 4-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 3-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 4-halógeno-2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 3-halógeno-2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 4-halógeno-3-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 2-halógeno-4-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 3-halógeno-4-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 2-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-4-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 3-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-4-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 4-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 4-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-3-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 3-alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono-2-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, fenilo sustituido por alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado o dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo sustituido por dos o tres grupos seleccionados independientemente entre sí, entre halógeno, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxilo halogenado y dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y uno o dos grupos seleccionados de alcóxilo halogenado y dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, y fenilo sustituido por dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y un grupo seleccionado de halógeno, alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcóxilo halogenado y dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono.

45 12. Compuestos de fórmula (Ia) de conformidad con la reivindicación 11, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

50  $R^1$  es fenilo, o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado o di-alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono;

55  $R^2$  es fenilo, fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por halógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado, nitro o ciano;

60  $R^3$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, ciano, nitro, amino,  $-NHSO_2-R^{3a}$  o  $-NHCO-R^{3b}$ ;

65  $R^{3a}$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, di-alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

70  $R^{3b}$  es bencilo, fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido, independientemente entre sí por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

13. Compuestos de fórmula (Ia) de conformidad con la reivindicación 12, seleccionados del grupo formado por:

2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-flúor-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,

65 2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,

2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,

## ES 2 303 077 T3

2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-di-metoxi-fenil)-benzamida,  
5 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
10 N-[6-(dimetilamino-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-(6-bencensulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetan-sulfonilamino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
15 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenil-acetil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
20 N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
25 N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-[6-(dimetilamino-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-(6-bencensulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
30 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-benzamida,  
35 N-(6-(2-metilbenzotiazol)-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Compuestos de fórmula (Ia) de conformidad con la reivindicación 11, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> se  
40 selecciona de 3,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo y 4-cloro-3-metoxifenilo.

15. Compuestos de fórmula (Ia) de conformidad con la reivindicación 11, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> se  
selecciona de 4-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 3,4-dialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo, 3,4,5-  
45 trialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-fenilo y 3-alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono-4-alquilo de 1 a 8 átomos de  
carbono-fenilo.

16. Compuestos de fórmula (Ia) de conformidad con la reivindicación 1, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es fenilo  
sustituido por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono halogenado o di-alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono.

50 17. Compuestos de fórmula (Ia) de conformidad con la reivindicación 11, seleccionados del grupo formado por:

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,5-dicloro-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-benzamida,  
55 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-diclorofenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
60 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-2-metil-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-flúor-N-(4-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-benzamida,  
65 N-benzotiazol-2-il-N-(4-metoxi-fenil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-fluoro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,

## ES 2 303 077 T3

- N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
5 N-benzotiazol-2-il-N-(4-etoxi-fenil)-2-flúor-4-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-flúor-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
10 N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
15 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-flúor-4-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,4-bis-trifluorometil-benzamida,  
20 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenilo)-4-flúor-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
25 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenilo)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilamino-fenil)-4-flúor-benzamida,  
30 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilamino-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilamino-fenil)-4-nitro-benzamida,  
35 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-dietilaminofenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3-metoxi-4-metilfenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dietoxi-fenil)-benzamida,  
40 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dietoxifenil)-benzamida,  
45 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(3-etoxi-4-metil-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dietoxi-fenil)-4-flúor-benzamida,  
50 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-isopropoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(3,4-5-trimetoxifenil)-benzamida,  
55 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,  
60 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida,  
65 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida,  
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

## ES 2 303 077 T3

18. Compuestos de formula (I) de conformidad con la reivindicación 1, seleccionados del grupo formado por:

N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-benzamida,  
5 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,5-dicloro-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dicloro-fenil)-benzamida,  
10 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
15 N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-2-metil-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-flúor-N-(4-metoxi-fenil)-4-trifluormetilbenzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(4-metoxi-fenil)-2,4-bis-trifluormetil-benzamida,  
20 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-metoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
25 N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(4-etoxi-fenil)-2-flúor-4-trifluorometil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-flúor-benzamida,  
30 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-4-ciano-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
35 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-flúor-4-trifluormetil-benzamida,  
40 N-benzotiazol-2-il-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,4-bis-trifluormetil-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-flúor-benzamida,  
45 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
50 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dimetilaminofenil)-4-flúor-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dimetilaminofenil)-benzamida,  
55 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-dietilamino-fenil)-4-nitro-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-dietilaminofenil)-benzamida,  
2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-4-flúor-N-(6-nitrobenzotiazol-2-il)-benzamida,  
60 2-cloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(4-etoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
65 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3-metoxi-fenil)-benzamida,

## ES 2 303 077 T3

- N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3-metoxi-4-metilfenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dietoxi-fenil)-benzamida,  
5 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4-dietoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,  
10 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(3-metoxi-4-metil-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(3,4-dietoxi-fenil)-4-flúor-benzamida,  
15 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-isopropoxi-fenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(3,4,5-trimetoxifenil)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
20 N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-di-metoxi-fenil)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
25 N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-[6-(dimetilamino-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-(6-bencensulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
30 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetan-sulfonilamino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-benzamida,  
35 2,4-dicloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilacetil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-nitro-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
N-(6-amino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
40 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-metansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
N-[6-(butan-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
45 N-[6-(dimetilamino-1-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
N-(6-bencensulfonilamino-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-(6-fenilmetansulfonil-amino-benzotiazol-2-il)-benzamida,  
50 2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(toluen-2-sulfonilamino)-benzotiazol-2-il]-benzamida,  
N-(6-(2-metilbenzoilamino)-benzotiazol-2-il)-2-cloro-N-(3,4-dimetoxi-fenil)-benzamida,  
55 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-trifluorometoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-trifluormetoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-trifluormetoxifenil)-benzamida,  
60 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-N-(4-cloro-3-metoxifenil)-benzamida,  
N-benzotiazol-2-il-2,4-dicloro-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida,  
65 N-benzotiazol-2-il-2-cloro-4-flúor-N-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-benzamida,  
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

## ES 2 303 077 T3

19. Composiciones farmacéuticas, comprenden un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y un soporte farmacéuticamente aceptable y/o un adyuvante.

5 20. Compuesto de fórmula (I) o fórmula (Ia) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para emplear como sustancias activas terapéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades las cuales están asociadas con la modulación del receptor CB1.

10 21. El empleo de compuestos de fórmula (I) o fórmula (Ia) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades las cuales están asociadas con la modulación de los receptores CB1.

22. El empleo de conformidad con la reivindicación 21, para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65