



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 504**

51 Int. Cl.:

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01960284 .6**

86 Fecha de presentación : **08.06.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1303272**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2003**

54 Título: **Derivados de benzotiazol para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson.**

30 Prioridad: **21.06.2000 EP 00113219**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Alanine, Alexander;**
Flohr, Alexander;
Miller, Aubry, Kern;
Norcross, Roger, David y
Riemer, Claus

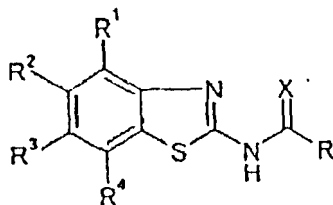
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Derivados de benzotiazol para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson.

La presente invención se refiere a la utilización de compuestos de la fórmula general



en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, benciloxilo, cicloalquiloxilo, halógeno, hidroxilo o trifluormetiloxilo;

R^2 , R^3 son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquiloxilo inferior;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, halógeno, $-C(O)OH$, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -halógeno-alquilo inferior, $-CH(OH)$ -halógeno-alquilo inferior, $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-NHC(O)$ -alquilo inferior, $-(CH_2)_n-OH$,

o es fenilo, que está unido opcionalmente al grupo benzo mediante el enlazador $-(O)_m-(CH_2)_n-$ y está sustituido opcionalmente por $N(R^5)(R^6)$, halógeno, alcoxilo o nitro,

o es 2,3-dihidro-1H-indolilo, azepan-1-ilo, [1,4] oxazepan-4-ilo, o es

un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, que puede estar unido al grupo benzo mediante el enlazador $-(O)_m-(CH_2)_n$ o $-N=C(CH_3)-$

y está sustituido opcionalmente por uno o dos grupo(s) R^7 en donde R^7 es tal como se define posteriormente;

R es

(a) fenilo, sustituido opcionalmente por alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, nitro, $-C(O)H$, $-C(O)OH$ o por los siguientes grupos

$-(CH_2)_n-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_o$ -alcoxilo inferior,

$-(CH_2)_nO$ -halógeno-alquilo inferior,

$-(CH_2)_nO-(CH_2)_{n+1}-O$ -alquilo inferior,

$-S(O)_2-N(R^5)-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior,

$-(CH_2)_n-OR^5$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -alcoxilo inferior,

$-(CH_2)_nN[(CH_2)_o$ -alcoxilo inferior] $_2$,

$-(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$,

$-(CH_2)_nN[S(O)_2CH_3]_2$,

$-(CH_2)_nN[R^5][S(O)_2CH_3]$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_oNR^5R^6$,

$-(CH_2)_nN(R^5)$ -alquenilo inferior,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -cicloalquilo,

$-(CH_2)_nN(R^5)-C(O)O$ -alquilo inferior,

-(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-N(R⁵)(R⁶),

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-S-alquilo inferior,

-S-(O)₂-N(R⁵)(R⁶),

-(CH₂)_nN(R⁵)-S(O)₂CH₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-fenilo,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-OH,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CH(OH)-CF₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CF₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-CH(OH)-C₆H₃(OCH₃)₂,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-C(O)-C₆H₃(OCH₃)₂,

-N(R⁵)-C(O)-morfolino,

-N(R⁵)-C(O)-N(R⁵)-fenilo, sustituido por alcoxilo,

-S(O)₂-morfolino,

o es fenilo, que está sustituido opcionalmente por un heterociclo -(CR⁵R⁶)_n- aromático o no aromático de cinco a siete miembros, y en donde el heterociclo puede estar sustituido además por hidroxilo, -N(R⁵)(R⁶), alcoxilo inferior o alquilo inferior, o por

un heterociclo -(CH₂)_nN(R⁵)(CH₂)_o-aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros y en donde el heterociclo puede además estar sustituido por hidroxilo, -N(R⁵)(R⁶) o alquilo inferior,

X es O o S;

R⁵, R⁶ son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo inferior,

R⁷ es alquilo inferior, alcoxilo inferior, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-bencilo, -C(O)-O-alquilo inferior, -(CH₂)₅NR⁵R⁶, piridinilo, sustituido opcionalmente por alquilo inferior, o es -CH₂N(R⁵)-C(O)O-alquilo inferior, -NH-C(fenil)₃, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, sustituido opcionalmente por alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 0 ó 1;

o es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y a sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de adenosina, dichas enfermedades son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, los déficits respiratorios, la depresión, el asma, las respuestas alérgicas, la hipoxia, la isquemia, la apoplejía, el abuso de fármacos o la epilepsia.

Algunos subgrupos menores de compuestos de la presente fórmula I son compuestos conocidos y que se han descrito, por ejemplo en EP 427 963, US 5.099.021, EP 295 656 o DE 19 531 49. Estos compuestos poseen actividad microbicida o se pueden usar para disminuir los niveles de glucosa en sangre. Además, WO 00/18767 describe el 2-piperazino-alquilamino-benzoazol que tiene afinidad por ligandos específicos del subtipo dopamina y además son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con este receptor. Los compuestos de WO 00/18767 no se incluyen en el alcance de la presente invención.

Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son ligandos de los receptores de adenosina.

La adenosina modula un amplio abanico de funciones fisiológicas por interacción con receptores de superficie de células específicas. El potencial de los receptores de adenosina como diana para fármacos se revisa por primera vez en 1982. La adenosina se relaciona tanto metabólicamente como estructuralmente con los nucleótidos bioactivos adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), adenosina monofosfato (AMP) y adenosina monofosfato cíclico (cAMP); al agente de metilación bioquímico S-adenosil-L-metionina (SAM); y estructuralmente a las coenzimas NAO, FAD y la coenzima A; y a MA. La adenosina junto estos compuestos liberados son importantes en la regulación de muchos aspectos del metabolismo celular y en la modulación de diferentes actividades del sistema nervioso central.

Los receptores para adenosina se han clasificado como receptores A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃, perteneciendo a la familia de las proteínas G acopladas a receptor. La activación de los receptores de adenosina por adenosina inicia el mecanismo de transducción de la señal. Estos mecanismos son dependientes del receptor asociado a proteína G. Cada uno de los subtipos de receptor de adenosina se han caracterizado clásicamente por el sistema efector adenilato ciclase, que utiliza cAMP como segundo mensajero. Los receptores A₁ y A₃, acoplados con proteínas G_s inhiben la adenilato ciclase, lo que conlleva el descenso de los niveles de cAMP celulares, mientras los receptores A_{2A} y A_{2B} acoplado a proteínas G_s activan la adenilato ciclase, proporcionando un incremento en los niveles de cAMP celulares. Es conocido que el sistema de receptor A₁ incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales iónicos de calcio y potasio. El subtipo A₃, además de su asociación a adenilato ciclase, también estimula la fosfolipasa C y por activación de los canales iónicos de calcio.

El receptor A₁ (326-328 aminoácidos) se clonó de varias especies (cánidos, humanos, ratas, perros, pollos, bovinos, cobayas) con una identificación de la secuencia de 90-95% entre las especies de mamíferos. El receptor A_{2A} (409-412 aminoácidos) se clonó de cánidos, ratas, humanos, cobayas y ratones. El receptor A_{2B} (332 aminoácidos) se clonó de humanos y ratones con una homología del 45% de los receptores humanos A_{2B} con los humanos A₁ y A_{2A}. El receptor A₃ (317-320 aminoácidos) se clonó de humanos, ratas, perros, conejos y ovejas.

Los subtipos de receptores A₁ y A_{2A} se ha propuesto que juegan un papel complementario en la regulación de adenosina en el aporte de energía. La adenosina, que es un producto metabólico del ATP, difunde desde la célula y actúa localmente para activar los receptores de adenosina para disminuir la demanda de oxígeno (A₁) o incrementar el aporte de oxígeno (A_{2A}) y de este modo restaurar el balance de aporte de energía: demanda en el tejido. Las acciones de ambos subtipos es la de incrementar la cantidad de oxígeno disponible en el tejido y proteger las células contra el daño causado a corto plazo por un desajuste del balance de oxígeno. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena es prevenir el daño durante los traumas tales como hipoxia, isquemia, hipotensión y actividad epiléptica.

Además, se conoce que la unión de un agonista a los receptores de adenosina de mastocitos que expresan el receptor A₃ en ratas resulta en un incremento en el inositol trifosfato y las concentraciones de calcio intracelular, cuyo antígeno potenciado induce la secreción de mediadores de la inflamación. Además, el receptor A₃ juega un papel en la mediación de ataques asmáticos y otras respuestas alérgicas.

La adenosina es también un neuromodulador, que tiene una importancia global en la modulación de mecanismos moleculares que yacen bajo muchos aspectos de la función cerebral fisiológica por mediación de los efectos inhibitorios centrales. Un incremento en la liberación de neurotransmisor seguido de traumas tales como hipoxia, isquemia y ataques epilépticos. Estos neurotransmisores son los últimos responsables de la degeneración neuronal y muerte neuronal, que causa daño en el cerebro o la muerte del individuo. Los agonistas de adenosina A₁ que proporcionan efectos inhibidores a nivel central de la adenosina pueden además ser útiles como agentes protectores. La adenosina se ha propuesto como agente anticonvulsivo endógeno, inhibiendo la liberación de glutamato de las neuronas excitatorias e inhibiendo la respuesta neuronal. Los agonistas de adenosina además se pueden usar como agentes antiepilépticos. Los agonistas de adenosina estimulan la actividad del SNC y se ha probado que son efectivos como potenciadores del proceso de conocimiento. Los antagonistas selectivos de A_{2A} tienen potencial terapéutico en el tratamiento de varias formas de demencia, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer y son útiles como agentes neuroprotectores. Los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} inhiben la liberación de dopamina de la terminación sinápticas centrales y estimulan la actividad locomotora y por consiguiente mejoran los síntomas Parquinsonianos. Las actividades centrales de la adenosina también están implicadas en los mecanismos moleculares fundamentales de sedación, hipnosis, esquizofrenia, ansiedad, dolor, respiración, depresión y abuso de sustancias. Los fármacos que actúen en los receptores de adenosina además tienen potencial terapéutico como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, ansiolíticos, analgésicos, estimulantes de la respiración y antidepresivos, y estos se pueden usar en el tratamiento de ADHD (trastorno de hiperactividad y déficit de atención).

Un papel importante de la adenosina en el sistema cardiovascular es como agente cardioprotector. Los niveles de adenosina endógenos aumentan en respuesta a isquemia e hipoxia, y protegen el tejido cardíaco durante y después del trauma (precondicionante). Los agonistas de adenosina de este modo tienen potencial como agentes cardioprotectores.

La adenosina medula muchos aspectos de la función renal, incluyendo liberación de renina, proporción de filtración glomerular y flujo sanguíneo renal. Los compuestos, que antagonizan los efectos renales de la adenosina, tienen potencial como agentes protectores renales. Además, los antagonistas de adenosina A₃ y/o A_{2B} pueden ser útiles en el tratamiento de asma y otras respuestas alérgicas o en el tratamiento de diabetes mellitus y obesidad.

Numerosos documentos describen el conocimiento actual de los receptores de adenosina, por ejemplo las siguientes publicaciones:

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,

J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,

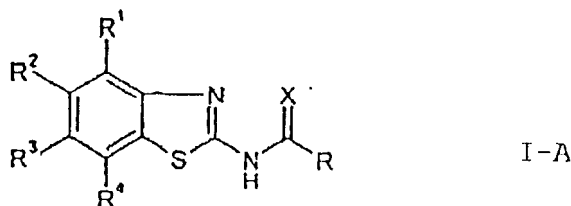
J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,

J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,

Arch. Farm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999).

El objeto de la presente invención es el uso de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con los receptores de adenosina A₂, nuevos compuestos de fórmula I-A de por sí, su elaboración, los medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como la utilidad de los compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades basadas en la modulación del sistema adenosina, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit respiratorio, depresión asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, epilepsia y abuso de sustancias. Además los compuestos de la presente invención son útiles como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsionantes y agentes cardioprotectores. Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas, que se basan en la actividad antagonista en receptores A_{2A} y que incluyen trastornos en el sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos, neuroprotección y enfermedad de Parkinson así como ADHD y diabetes mellitus.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general



en donde

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, benciloxilo, cicloalquiloxilo, halógeno, hidroxilo o trifluorometiloxilo;

R², R³ son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquiloxilo inferior;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, halógeno, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)-halógeno-alquilo inferior, -CH(OH)-halógeno-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -HC(O)-alquilo inferior, -(CH₂)_n-OH, o es fenilo, que está unido opcionalmente al grupo benzo mediante el enlazador -(O)_m-(CH₂)_n- y está sustituido opcionalmente por N(R⁵)(R⁶), halógeno, o nitro,

o es 2,3-dihidro-1H-indolilo, azepan-1-ilo, [1,4] oxazepan-4-ilo, o es

un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, que puede estar unido al grupo benzo mediante el enlazador -(O)_m-(CH₂)_n o -N=C(CH₃)-

y está sustituido opcionalmente por uno o dos grupo(s) R⁷ en donde R⁷ es tal como se ha definido anteriormente;

con la condición de que R¹, R³ y R⁴ no sean hidrógeno al mismo tiempo:

R' es

(a) fenilo, sustituido opcionalmente por halógeno-alquilo inferior, -C(O)H o por los siguientes grupos

-(CH₂)_n-C(O)-N(R⁵)-(CH₂)_n-alcoxilo inferior,

-(CH₂)_nO-halógeno-alquilo inferior,

-(CH₂)_nO-(CH₂)_{n+1}-O-alquilo inferior,

-S(O)₂-N(R⁵)-(CH₂)_n-O-alquilo inferior,

ES 2 299 504 T3

-(CH₂)_n-OR⁵, excepto OCH₃ y OH,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-alcoxilo inferior,

-(CH₂)_nN[(CH₂)_o-alcoxilo inferior]₂,

-(CH₂)_nN[S(O)₂CH₃]₂,

-(CH₂)_nN[R⁵][S(O)₂CH₃],

-(CH₂)_nN(R⁵)-alquenilo inferior,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-cicloalquilo,

-(CH₂)_nN(R⁵)-C(O)O-alquilo inferior,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-S-alquilo inferior,

-(CH₂)_nN(R⁵)-S(O)₂CH₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-fenilo,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-OH,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CH(OH)-CF₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CF₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-CH(OH)-C₆H₃(OCH₃)₂,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-C(O)-C₆H₃(OCH₃)₂,

-N(R⁵)-C(O)-morfolino,

-N(R⁵)-C(O)-N(R⁵)-fenilo, sustituido por alcoxilo C₁₋₆,

-S(O)₂-morfolino,

o es fenilo, que está sustituido por un heterociclo -(CR⁵R⁶)_n- aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, y en donde el heterociclo puede estar sustituido además por hidroxilo, -N(R⁵)(R⁶), o alquilo inferior,

X es O o S;

R⁵, R⁶ son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo inferior,

R⁷ es alquilo inferior, alcoxilo inferior, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-bencilo, -C(O)-O-alquilo inferior, -(CH₂)_nNR⁵R⁶, piridinilo, sustituido opcionalmente por alquilo inferior, o es -CH₂N(R⁵)-C(O)O-alquilo inferior, -NH-C(fenil)₃, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, sustituido opcionalmente por alquilo inferior;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 0 ó 1;

o es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa aquí, el término “alquilo inferior” denota un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos preferidos alquilo inferior son grupos con 1-4 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, el término “alquenilo inferior” denota un grupo alquilo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, i-butileno, 2-butileno, t-butileno y similares. Los grupos preferidos alquilo inferior son grupos con 2-4 átomos de carbono.

El término “cicloalquilo” denota un grupo carbocíclico saturado, que contiene 3-6 átomos de carbono.

El término “halógeno” denota cloro, yodo, flúor y bromo.

ES 2 299 504 T3

El término “alcoxilo inferior” denota un grupo en donde los residuos alquilo son tal como se han definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

5 El término “heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros” denota los siguientes grupos; grupos aromáticos heterocíclicos, por ejemplo pirrol-1-ilo, tetrazolilo, imidazol-1 o 2-ilo, pirazol-1-ilo, piridin-1,2,3 ó 4-ilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tienilo o furilo; grupos hetero-cíclicos no aromáticos, por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin-1-dioxo-o tio-morfolin-1-oxo.

10 El término “sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables” abarca sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

15 Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en donde R¹ es metoxilo, X es oxígeno y R²/R³ son hidrógeno.

20 Los ejemplos preferidos son compuestos de fórmula I para el uso mencionado anteriormente, en donde R es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir, por ejemplo los siguientes compuestos:

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-2-metil-isonicotinamida,

25 (4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-furano-2-carboxílico,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-isonicotinamida,

30 (4-metoxi-7-piridin-4-il-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

(4-metoxi-7-piridin-3-il-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

35 [4-metoxi-7-(2-metil-piridin-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

[7-(3-amino-fenil)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico,

N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-2-metil-isonicotinamida,

40 N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-2-metil-isonicotinamida,

N-[4-metoxi-7-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-il)-benzo-tiazol-2-il]-2-metil-isonicotinamida,

45 N-{4-metoxi-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-2-metil-isonicotinamida, y

N-[4-metoxi-7-(5-metil-tiofen-2-il)-benzotiazol-2-il]-2-metil-isonicotinamida.

50 Otros compuestos preferidos de fórmula I para el uso mencionado anteriormente son compuestos, en donde R es un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros sustituido o sin sustituir, por ejemplo los siguientes compuestos:

(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,

55 (4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-amida del ácido tiomorfolina-4-carboxílico,

(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 1-oxo-1]-4-tiomorfolina-4-carboxílico,

{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,

60 [4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,

{4-metoxi-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il)-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,

[4-metoxi-7-(2-piperidin-1-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,

65 [4-metoxi-7-(5-metil-tiofen-2-il)-benzotiazol-2-il]-amida del ácido morfolina-4-carboxílico,

ES 2 299 504 T3

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-carbamoyl)-piperidina-1-carboxílico,
 (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
 (4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico y
 (4-metoxi-7-piperidin-1-il-benzotiazol-2-il)-amida del ácido 1-oxo-1,4-tiomorfolina-4-carboxílico.

También son preferidos los compuestos, en donde R es metoxilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

Éster metílico del ácido rac-[7-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-carbámico,

Éster metílico del ácido {4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-carbámico,

Éster metílico del ácido [4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-carbámico,

Éster metílico del ácido [4-metoxi-7-(2-piperidin-1-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-carbámico, y

Éster metílico del ácido {4-metoxi-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-carbámico.

Los compuestos preferidos de fórmula I para el uso mencionado anteriormente son aquellos, en donde R es fenilo, sustituido opcionalmente por halógeno, CF₃, -CH₂OH, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OH, -CH₂NHCH₂-piridinilo, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₂CH₂SCH₃, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂SCH₃, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂SCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂OCH₃ o -CH₂N(CH₃)C(O)OCH₃, por ejemplo los siguientes compuestos:

4-hidroximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-flúor-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

Éster metílico del ácido 2-(4-flúor-benzoilamino)-4-metoxi-benzotiazol-7-carboxílico,

4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(piridin-4-il-metil)-amino]-metil}-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(piridin-3-il-metil)-amino]-metil}-benzamida,

4-aminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(2-metil-sulfanil-etilamino)-metil]-benzamida,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-[7-(2-amino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-flúor-benzamida,

4-flúor-N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida,

4-flúor-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-flúor-N-{4-metoxi-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-tri-fluórmetil-benzamida,

4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

ES 2 299 504 T3

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 4-cloro-3-{[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 5 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metil-aminometil-benzamida,
 4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metilaminometil-benzamida,
 4-cloro-3-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 10 4-cloro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 15 3-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 4-[(2-etoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metil-aminometil-benzamida,
 20 4-(2-dimetilamino-etilsulfanilmetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 4-{[(2-etoxi-etil)-etil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 25 4-{[(2-etoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 4-(2-metoxi-etoximetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 4-metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 30 N-(4-metoxi-7-tiomorfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida, y

Éster metílico del ácido [4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-carbamoil)-bencil]-metil-carbámico.

Otros compuestos preferidos de fórmula I para el uso mencionado anteriormente son aquellos, en donde R es fenilo, sustituido por un sustituyente opcional heterocíclico $-(CH_2)_n$ - aromático o no aromático de 5 a 7 miembros, por ejemplos los siguientes compuestos:

4-imidazol-1-il-metil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 45 4-[1,4]diazepan-1-il-metil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 4-(3(S)-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,
 N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
 50 N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
 N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
 4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
 55 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-benzamida, y
 60 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzamida.

Especialmente preferidos son los compuestos, en donde R⁴ es un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que es por ejemplo morfolina o piperazina.

Los compuestos preferidos de fórmula IA son aquellos, en donde R¹ es metoxilo, X es oxígeno y R³ es hidrógeno.

ES 2 299 504 T3

Los compuestos preferidos de fórmula IA son aquellos, en donde R' es

fenilo, sustituido opcionalmente por halógeno, -CH₂OH, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OH, -CH₂NHCH₂-piridinilo, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₂CH₂SCH₃, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂SCH₃, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂SCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂OCH₃ o -CH₂N(CH₃)C(O)OCH₃, por ejemplos los siguientes compuestos:

4-hidroximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-hidroxietilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[[piridin-4-ilmetil]-amino]-metil]-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[[piridin-3-ilmetil]-amino]-metil]-benzamida,

4-aminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(2-metil-sulfanil-etilamino)-metil]-benzamida,

4-[[2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-[7-(2-amino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-flúor-benzamida,

4-flúor-N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida,

4-[[2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida,

4-[[2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[[2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-tri-fluormetil-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-cloro-3-[[etil-2-metoxi-etil)-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metil-aminometil-benzamida,

4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metilaminometil-benzamida,

4-cloro-3-[[2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-cloro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

3-[[2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-etoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida,

4-(2-dimetilamino-etilsulfanilmetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[[2-etoxi-etil)-etil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[[2-etoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-(2-metoxi-etoximetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-tiomorfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida y

Éster metílico del ácido [4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-carbamoyl)-bencil]-metil-carbámico.

ES 2 299 504 T3

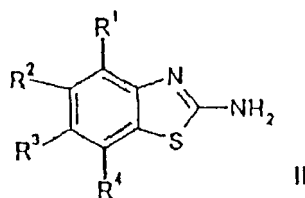
Otros compuestos preferidos de fórmula IA son aquellos, en donde R' es fenilo, sustituido por un heterociclo sustituido opcionalmente $-(CR^5R^6)_n$ - no aromático o aromático de 5 a 7 miembros, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 4-imidazol-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,
- 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,
- 4-[1,4]-diazepan-1-il-metil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,
- 4-(3(S)-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,
- N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
- N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
- N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
- 4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
- N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,
- N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-benzamida, y
- N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzamida.

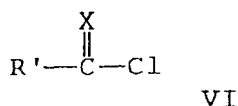
Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula IA, en donde R⁴ es un heterociclo aromático o no aromático de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente, que es por ejemplo morfolina o piperazina.

Los presentes compuestos de las fórmulas I y I-A y sus sales aceptables farmacéuticamente se pueden preparar por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, los procesos descritos anteriormente, cuyos procesos comprenden

reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para dar un compuesto de fórmula I-A, en donde R¹-R⁴, R' y X tienen el significado dado anteriormente, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Todos los pasos de reacción descritos anteriormente se llevan a cabo de un modo convencional y se describe en más detalle en los ejemplos de trabajo.

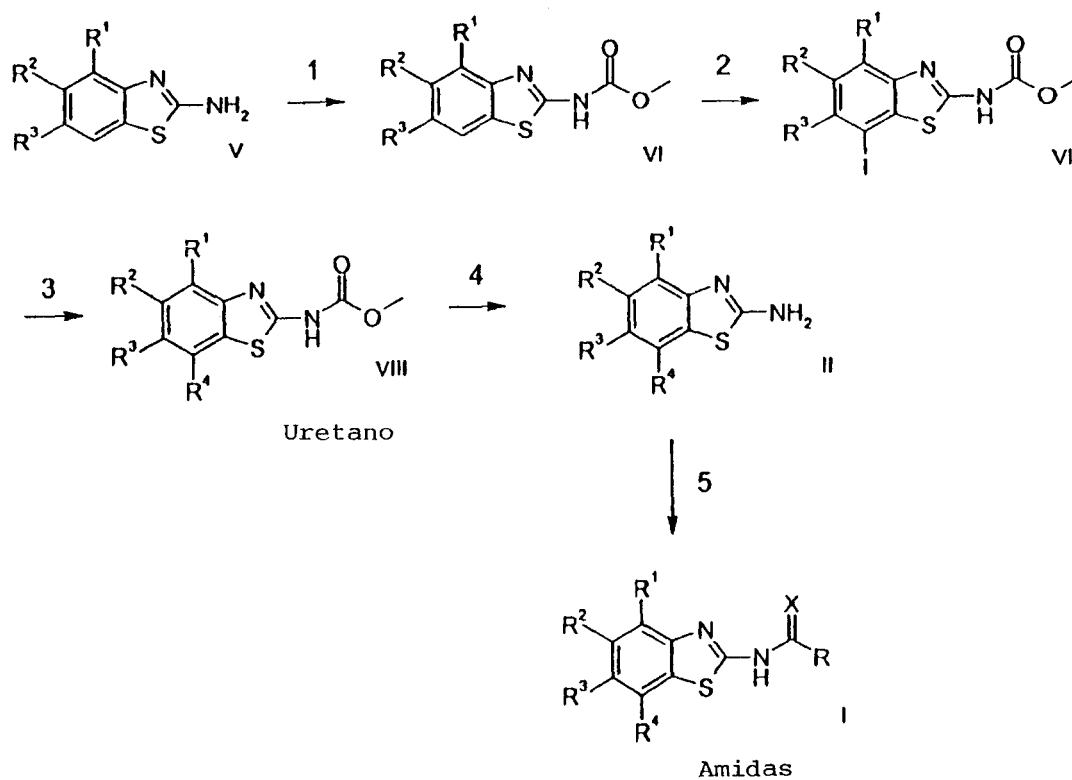
Esta reacción describe los procesos para la preparación de un compuesto de fórmula I, en donde un compuesto de fórmula II reacciona con un compuesto de fórmula IV. La reacción se lleva a cabo durante 10 minutos en un modo convencional. El compuesto obtenido se aísla mediante cromatografía flash.

La formación de sales se efectúa a temperatura ambiente de acuerdo con métodos que son conocidos de por sí y que son familiares a cualquier persona entendida en el campo. No sólo tenemos en consideración las sales con ácido inorgánico, sino también con ácidos orgánicos. Clorhidratos, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citranos, acetatos, maleatos, succinatos, metan-sulfanatos, p-toluensulfonatos y similares son ejemplos de tales sales.

En los Ejemplos 1-178 y en los siguientes esquemas de reacción 1 y 2 se describe en más detalle la preparación de compuestos de fórmula I.

Los materiales de partida son compuestos conocidos o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Esquema de reacción



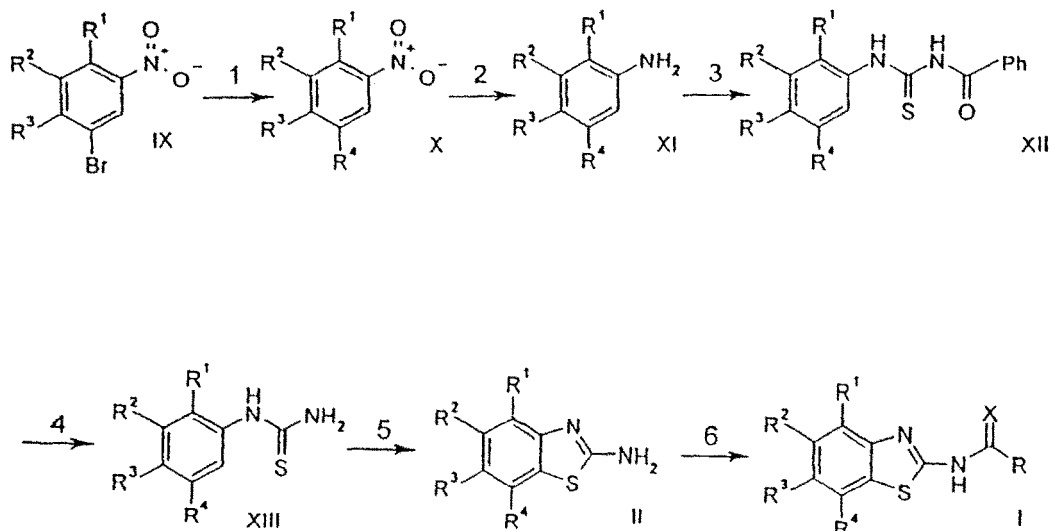
en donde los números 1-5 tienen el siguiente significado:

1. MeO(CO)Cl, base
2. ICl
3. R⁴-B(OR⁵)₂ o R⁴-Sn(CH₃)₃, catalizador Pd
4. KOH
5. RC(X)Cl, base

La definición de los sustituyentes se ha descrito anteriormente.

ES 2 299 504 T3

Esquema de reacción 2



en donde los números 1-6 tienen el siguiente significado

1. $R^4-B(OR^5)_2$ o $R^4-Sn(CH_3)_3$, catalizador Pd
2. H_2 , Pd-C
3. $Ph(CO)NCS$
4. NaOMe
5. Br_2
6. $RC(X)Cl$, base

y la definición de los sustituyentes R^1-R^4 , R^5 , X y R es la dada anteriormente.

Las reacciones descritas en los esquemas de reacción 1 y 2 se llevan a cabo mediante métodos convencionales.

Los compuestos de fórmula I y I-A y sus sales de adición útiles farmacéuticamente tienen propiedades apreciadas farmacológicamente. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor de adenosina y poseen una alta afinidad hacia los receptores de adenosina A_{2A} .

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo mostrado a continuación.

Receptor de adenosina A_{2A} humano

El receptor de adenosina A_{2A} humano se expresó de modo recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO) usando el sistema de expresión vírico "semliki forest". Las células se cultivaron, se lavaron dos veces por centrifugación, se homogeneizaron y otra vez se lavaron por centrifugación. El culote de membrana lavado final se suspendió en tampón Tris (50 mM) que contenía NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM y $MgCl_2$ 10 mM (pH 7,4) (tampón A). El ensayo de unión [3H]-SCH-58261 (Dionisotti *et al.*, 1997, Br. J. Pharmacol. 121, 353; 1 nM) se realizó en placas de 96 pocillos en presencia de 2,5 μg de proteína de membrana, 0,5 mg de bolas de Ysi-poli-1-lisina SPA y 0,1 U de adenosina desaminasa en un volumen final de 200 μl de tampón A. La unión no específica se definió usando xantina-amina congénere (XAC; 2 μM). Los compuestos se ensayaron a 10 concentraciones desde 10 μM a 0,3 nM. Todos los ensayos se realizaron por duplicado y se repitieron al menos dos veces. Las placas de ensayo se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación y se determinó el enlace del ligando usando un contador de centelleo Packard Topcount. Los valores IC_{50} se calcularon usando un programa de ajuste de curva no lineal y los valores K_i se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prussott.

De acuerdo con la invención, se ha demostrado que los compuestos de fórmula I tienen una alta afinidad hacia el receptor A_{2A} . Los compuestos más preferidos mostraron una afinidad hacia la unión hA_{2A} en el rango de un valor pKi entre 8,5 a 9,3.

ES 2 299 504 T3

Ejemplo de dichos compuestos son los siguientes:

Nº de Ejemplo	Valor Pki
5	9,3
11	8,9
39	8,8
40	8,9
44	8,8
48	9,3
55	8,8
56	8,9
69	9,0
73	9,0
90	8,7
107	8,7
109	8,5
125	8,6
129	8,7
130	8,7
131	8,5
132	8,8
133	8,7
135	8,6
136	9,0

5	139	8, 8
	140	8, 5
	142	8, 9
10	143	8, 6
	145	8, 8
15	151	8, 7
	154	8, 5
	157	8, 5
20	161	9, 1
	169	8, 1
25	167	8, 5
	168	8, 6
30	170	8, 6
	172	9, 2
35		

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración también puede efectuarse, no obstante, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I se pueden procesar con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de las sustancias activas no se requieren, no obstante, la mayoría de veces en el caso de cápsulas de gelatina blandas. Vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Vehículos apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias apreciadas terapéuticamente.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo inerte terapéuticamente también son objeto de la presente invención, así como un proceso para su elaboración, que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias apreciadas terapéuticamente en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos inertes terapéuticamente.

De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I así como también sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control y prevención de enfermedades basadas en la actividad antagonística de los receptores de adenosina, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, deficiencias respiratorias, depresión, asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, epilepsia y abuso de sustancias. Además los compuestos de la presente invención también son útiles como sedantes, relajantes mus-

culares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores y para la elaboración de los medicamentos correspondientes.

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos, neuroprotección y enfermedad de Parkinson.

La dosis puede variar dentro de un amplio rango y podría, por supuesto, ajustarse a los requerimientos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración, la dosis para adultos puede variar de entre 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I o de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria se puede administrar en forma de dosis simple o en dosis divididas y en adición, el límite superior también puede superarse cuando sea indicado.

Ejemplo 1

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

A una solución de 2-amino-4-metoxi-7-fenil-benzotiazol (100 mg, 0,4 mmol) en piridina (2 ml) se añadió cloruro de benzoilo (55 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 20°C. A esta mezcla se añadió HCl 2N hasta pH = 1 (20 ml) y entonces la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. Entonces se hizo una cromatografía del producto crudo sobre SiO₂ (malla de Merck poro 230-400) eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (98:2), las fracciones del producto se mezclaron y el solvente se evaporó, para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (97 mg, rendimiento = 69%), EM: m/e = 360 (M⁺).

Siguiendo el método general del ejemplo 1, se prepararon los compuestos de los ejemplos 2 a 25.

Ejemplo 2

N-(4,6-difluor-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando 2-amino-4,6-difluor-benzotiazol y cloruro de benzoilo se preparó el compuesto del título en forma de sólido de color beige (82% rendimiento), EM: m/e = 290 (M⁺).

Ejemplo 3

4-ciano-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro de 4-ciano-benzoilo se preparó el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (84% rendimiento), EM: m/e 385,1 (M⁺).

Ejemplo 4

N-(4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando 2-amino-4-metoxi-benzotiazol y cloruro de benzoilo en piridina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (72% rendimiento), EM: m/e = 284,1 (M⁺).

Ejemplo 5

4-hidroxi-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

A una solución de 4-formil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (194 mg, 0,5 mmol), en THF (40 ml) se añadió borhidruro sódico (19 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) seguido de HCl 1N (4 ml) y la mezcla se agitó. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml), el combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo bruto se suspendió en éter y se sometió a ultrasonidos durante 10 min., el sólido precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío (0,05 mmHg, 50°C) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido (150 mg, 77% rendimiento), EM: m/e = 390,0 (M⁺).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 6

4-formil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 5 Utilizando ácido 4-formilbenzoico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (73% rendimiento), EM: m/e = 388,1 (M+H⁺).

Ejemplo 7

2-metoxi-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 10 A una solución de 2-amino-4-metoxi-7-fenil-benzotiazol (200 mg, 0,67 mmol) en THF (10 ml) se añadió DMAP (10 mg, 0,08 mmol), trietilamina (163 μ l, 1,17 mmol) y cloruro de 2-metoxibenzoilo (136 μ l, 1 mmol) en THF (2 ml).
15 La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h., después de enfriar, se particionó entre 1:1 AcoEt/TF (70 ml) y una solución al 5% de NaHCO₃ (40 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en éter (10 ml), se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío (0,05 mmHg, 60°C), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (260 mg, 85% rendimiento), EM: m/e = 390,0 (M⁺).

Ejemplo 8

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-2-metil-benzamida

- 25 Utilizando cloruro de 2-metil-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco, 88% rendimiento), EM: m/e = 374,1 (M⁺).

Ejemplo 9

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-3-metil-benzamida

- 35 Utilizando cloruro de 3-metil-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido de color amarillo pálido, (80% rendimiento) EM: m/e = 374,0 (M⁺).

Ejemplo 10

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-metil-benzamida

- 45 Utilizando cloruro de 4-metil-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco, (79% rendimiento), EM: m/e = 374,1 (M⁺).

Ejemplo 11

4-flúor-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 50 Utilizando cloruro de 4-flúor-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco (68% rendimiento), EM: m/e = 378,0 (M⁺).

Ejemplo 12

3-metoxi-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 65 Utilizando cloruro de 3-metoxi-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de una espuma de color amarillo pálido (75% rendimiento), EM: m/e = 390,0 (M⁺).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 13

4-metoxi-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 5 Utilizando cloruro de 4-metoxi-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de una espuma de color blanco (79% rendimiento), EM: m/e = 390,1 (M⁺).

10 Ejemplo 14

3-ciano-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 15 Utilizando cloruro de 3-ciano-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco (80% rendimiento), EM: m/e = 385,0 (M⁺).

Ejemplo 15

20 *N-(4-metoxi-7-fenoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida*

- 25 Utilizando cloruro de 4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y cloruro de benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido de color blanco (72% rendimiento), EM: m/e = 376,1 (M⁺).

Ejemplo 16

30 *4-dimetilamino-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida*

- 35 Utilizando cloruro de 4-dimetilamino-benzoilo en piridina se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/(NH₃ 2N en MeOH) (19:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido beige (70% rendimiento), EM: m/e = 403,0 (M⁺).

Ejemplo 17

40 *4-flúor-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-N-metil-benzamida*

- 45 Utilizando (4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-metil-amina y cloruro de 4-flúor-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de un sólido beige (88% rendimiento), EM: m/e = 393,2 (M+H⁺).

Ejemplo 18

50 *Éster metílico del ácido 2-(4-flúor-benzoilamino-4-metoxi-benzotiazol-7-carboxílico*

Utilizando el éster metílico del ácido 2-amino-4-metoxi-benzotiazol-7-carboxílico y cloruro de 4-flúor-benzoilo se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (91% rendimiento), EM: m/e = 361,1 (M+H⁺).

55 Ejemplo 19

N-(7-terc-butil-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-flúor-benzamida

- 60 Utilizando 7-terc-butil-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y cloruro de 4-flúor-benzoilo se obtuvo el compuesto de título en forma de sólido de color blanco (75% rendimiento), EM: m/e = 258,1 (M+H⁺).

Ejemplo 20

65 *N-(7-acetilamino-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-flúor-benzamida*

Utilizando 7-acetilamino-4-metoxi-benzotiazol-2-ilamina y cloruro de 4-flúor-benzoilo se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido tostado (25% rendimiento), EM: m/e = 359,1 (M+H⁺).

Ejemplo 21

4-flúor-N-4-metoxi-7-fenoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 5 Utilizando 4-metoxi-7-fenoxi-benzotiazol-2-ilamina y cloruro de 4-flúor-benzoilo se obtuvo el compuesto del título bruto, el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1), proporcionando el compuesto del título puro en forma de sólido de color blanco (75% rendimiento), EM: m/e = 394,1 (M⁺).

10 Ejemplo 22

4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-ilmetil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 15 Utilizando 4-metoxi-7-morfolin-4-ilmetil-benzotiazol-2-ilamina y cloruro de 4-flúor-benzoilo en piridina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (44% rendimiento), EM: m/e = 402,4 (M+H⁺).

Ejemplo 23

20 *4-flúor-N-[4-metoxi-7-(1H-tetrazol-5-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida*

- Utilizando 4-metoxi-7-(1H-tetrazol-5-il)-benzotiazol-2-ilamina y cloruro de 4-flúor-benzoilo en piridina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido tostado (70% rendimiento), EM: m/e = 371,2 (M+H⁺).

25

Ejemplo 24

N-benzotiazol-2-il)-benzamida

30

- Utilizando 2-amino-benzotiazol y cloruro de benzoilo en piridina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (87% rendimiento), EM: m/e = 255,1 (M+H⁺).

35 Ejemplo 25

4-flúor-N-(7-hidroximetil-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 40 A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-flúor-benzoilamino)-4-metoxi-benzotiazol-7-carboxílico (1,1 g, 3,05 mmol) en THF (250 ml) bajo argón a 5°C se añadió una solución de LiAlH₄ 1N en THF (2 ml, 2 mmol) durante 5 min., la mezcla se agitó durante 1 h a 5°C, después se dejó atemperar 1 h a 20°C. Se añadieron gota a gota 3,5 ml de LiAlH₄ 1N en THF adicionales y la mezcla se agitó además 2 h a 20°C. Entonces se añadió cuidadosamente una solución de 5 ml de THF/agua (4:1) seguido de NaOH 4N (2 ml), entonces agua (2 ml) y la mezcla se agitó enérgicamente durante 15 min. Se añadió Na₂SO₄ en exceso (50 g) con agitación enérgica, entonces la solución se filtró y el solvente se evaporó proporcionando el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (0,9 g, 89% rendimiento), EM: m/e = 333,2 (M+H⁺).

45

Ejemplo 26

50

4-dipropilsulfamoil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 55 A una suspensión de ácido 4-dipropilsulfamoil-benzoico (185 mg, 0,65 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (600 mg, 5 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 17 h. Después de enfriar, el solvente se evaporó y el residuo se recogió en THF (20 ml), se añadió 2-amino-4-metoxi-7-fenil-benzotiazol (128 mg, 0,5 mmol), trietilamina (105 µl, 0,75 mmol), y DMAP (6 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente seguida de 1 hora a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trató adicionando una solución acuosa al 10% de Na₂CO₃ de Na₂CO₃ (30 ml) y EtOAc (30 ml) y se agitó enérgicamente. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) y el combinado de fases orgánicas se lavó con Na₂CO₃ 10% acuosa, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con un gradiente de ciclohexano/EtOAc desde (1:4) a 100% EtOAc. Después de juntar las fracciones del producto y la evaporación se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (240 mg, 92% rendimiento), EM: m/e = 524,2 (M+H⁺).

60

- 65 Siguiendo el método general del ejemplo 26 se prepararon los ejemplos de 27 a 29.

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 27

4-dietilsulfamoil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 5 Utilizando ácido 4-dietilsulfamoil-benzoico se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (81% rendimiento), EM: m/e = 496,2 (M+H⁺).

Ejemplo 28

10 *N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzamida*

- Utilizando ácido 4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzoico se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido amorfo sólido (32% rendimiento), EM: m/e = 510,3 (M+H⁺).

15

Ejemplo 29

4-etilsulfamoil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

20

- Utilizando ácido 4-etilsulfamoil-benzoico se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido amorfo de color amarillo (20% rendimiento), EM: m/e = 466,2 (M-H)⁻.

25 Ejemplo 30

4-bromometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- A una solución de ácido 4-bromometil-benzoico (5,45 g, 25,3 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió cloruro de tionilo (18,25 ml, 25,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. El tolueno y el exceso de cloruro de tionilo se evaporaron al vacío y se reemplazaron con THF (100 ml). A esta solución se añadió 2-amino-4-metoxi-7-fenil-benzotiazol (5 g, 19,5 mmol), trietilamina (4,1 ml, 29,2 mmol) y DMAP (238 mg, 2 mmol) como catalizador, entonces la mezcla se agitó a 65°C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se participó entre Na₂CO₃ 10% acuosa (200 ml) y EtOAc (100 ml), la fase acuosa se extrajo con EtOAc/THF (1:1) (150 ml), y el combinado de fases orgánicas se lavó con NaCl saturada acuosa (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró con vacío. El residuo se sometió a cromatografía en SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂/EtOAc (100% CH₂Cl₂ a 1:1), las fracciones del producto se juntaron y concentraron con vacío para obtener el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (4,9 g, 55% rendimiento), EM: m/e = 452,0 (M⁺).

40

Ejemplo 31

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida (1:1)

- 45 A una solución de 4-formil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (300 mg, 0,77 mmol) en THF (60 ml) se añadió pirrolidina (82 mg, 1,16 mmol), ácido acético (70 mg, 1,16 mmol) y NaBH(=Ac)₃ (246 mg, 1,16 mmol). Esta mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, entonces NaHCO₃ 5% (30 ml) se añadió con agitación enérgica y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). El combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada de NaCl entonces se secó, se filtró y se concentró proporcionando el producto bruto que se convirtió en su sal de clorhidrato y se purificó con CLAR preparativa de fase reversa utilizando una columna Nucleosil (Macheri-Nagel) N-protégida (2' x 50 mm) y un gradiente MeCN/agua (0,1% TFA). Después de juntar y concentrar todas las fracciones del producto se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (217 mg, 59% rendimiento), EM: m/e 444,4 (M+H⁺).

- 55 Siguiendo el método general de ejemplo 31, se prepararon los compuestos de los ejemplos 32 a 27.

Ejemplo 32

60 *Sal hidrociorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida (1:1)*

- Utilizando piperidina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (78% rendimiento), EM: m/e = 458,4 (M+H⁺).

65

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 33

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida (1:1)

- 5 Utilizando morfolina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (23% rendimiento), EM: m/e = 460,5 (M+H⁺).

Ejemplo 34

- 10 *Sal de clorhidrato de 4-dietilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:2)*

Utilizando dietilamina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (39% rendimiento), EM: m/e = 446,3 (M+H⁺).

15

Ejemplo 35

Sal de clorhidrato de N-4-(metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(metil-piridin-3-ilmetil-amino)-metil]-benzamida (1:2)

- 20 Utilizando 3-(metilaminometil)-piridina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (15% rendimiento), EM: m/e = 495,2 (M+H⁺).

Ejemplo 36

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida (1:2)

- 25 Utilizando N-metil-piperazina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (21% rendimiento), EM: m/e = 473,3 (M+H⁺).

30

Ejemplo 37

Sal de clorhidrato de 4-dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

35

Utilizando clorhidrato de dimetilamina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (21% rendimiento), EM: m/e = 418,3 (M+H⁺).

Ejemplo 38

Sal de clorhidrato de 4-etilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

- 40 A una solución de 4-bromometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (300 mg, 0,66 mmol) en THF (2 ml) se añadió etilamina (2N en THF) (3 ml, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó a 20°C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se trató con un exceso de HCl 5N/EtOH (3 ml), el etanol se evaporó y el residuo se disolvió en DMSO y se sometió a CLAR preparativa de fase reserva, purificación utilizando una columna C18 ODS-AQ (20 x 50 mm), eluyendo con un gradiente de MeCN/agua (0,1% TFA). Las fracciones del producto se juntaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (239 mg, 79% rendimiento) EM: m/e = 418,3 (M+H⁺).

50

Siguiendo el método general del ejemplo 38, se prepararon los compuestos de los ejemplos de 39 a 74.

Ejemplo 39

Sal de clorhidrato de 4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

- 55 Utilizando 2-metoxietilamina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (66% rendimiento), EM: m/e = 448,3 (M+H⁺).

60

Ejemplo 40

- 65 *Sal de clorhidrato de 4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)*

Utilizando etanolamina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido (68% rendimiento), EM: m/e = 434,4 (M+H⁺).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 41

Sal de clorhidrato de 4-(bencilamino-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

Utilizando bencilamina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (50% rendimiento), EM: m/e = 480,3 (M+H⁺).

Ejemplo 42

Sal de clorhidrato de 4-[(bencil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

Utilizando N-metil-bencilamina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (74% rendimiento), EM: m/e = 494,3 (M+H⁺).

Ejemplo 43

Sal de clorhidrato 4-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:2)

Utilizando 1-(3-aminopropil)-imidazol en dioxano a 90°C el compuesto del título se obtuvo en forma de sólido de color amarillo pálido (58% rendimiento), EM: m/e = 498,2 (M+H⁺).

Ejemplo 44

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil-benzamida (1:2)

Utilizando 4-(aminometil)-piridina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color beige (33% rendimiento), EM: m/e = 481,2 (M+H⁺).

Ejemplo 45

Sal de clorhidrato de 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

Utilizando N-(2-metoxietil)-metilamina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (73% rendimiento), EM: m/e = 462,3 (M+H⁺).

Ejemplo 46

Sal de clorhidrato de 4-(1,1-dioxo-4-tiomorfolin-4-ilmetil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

A una solución de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-tiomorfolin-4-ilmetil-benzamida (350 mg, 0,73 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina (288 mg, 1,1 mmol) y la sal se agitó durante 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción entonces se concentró a sequedad, el residuo se suspendió en éter, y el sólido se filtró y se lavó con éter seguido de acetona. Este sólido se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con HCl 5N/MeOH durante 1 h a temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtró, se lavó con metanol y finalmente se secó al vacío (0,05 mmHg, 60°C) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (270 mg, 68% rendimiento), EM: m/e = 508,3 (M+H⁺).

Ejemplo 47

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-tiomorfolin-4-ilmetil-benzamida (1:1)

Utilizando tiomorfolina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido amarillo (68% rendimiento), EM: m/e = 476,1 (M+H⁺).

Ejemplo 48

Sal de clorhidrato de 4-imidazol-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

Utilizando imidazol en DMF a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (92% rendimiento), EM: m/e = 441,3 (M+H⁺).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 49

4-(2-hidroximetil-imidazol-1-ilmetil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 5 Utilizando 2-hidroximetil-imidazol en DMF a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (16% rendimiento), EM: m/e = 471,1 (M+H⁺).

Ejemplo 50

10

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-(2-metilimidazol-1-ilmetil)-benzamida

- Utilizando 2-metil-imidazol en DMF a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (79% rendimiento), EM: m/e = 455,5 (M+H⁺).

15

Ejemplo 51

4-(4,5-dimetil-imidazol-1-ilmetil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida

20

- Utilizando 4,5-dimetil-imidazol en DMF a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (67% rendimiento), EM: m/e = 469,2 (M+H⁺).

Ejemplo 52

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida (1:2)

- 25 Utilizando 1-terc-butoxicarbonil-piperazina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (80% rendimiento), EM: m/e = 459,5 (M+H⁺).

30

Ejemplo 53

- 35 *Sal de clorhidrato de 4-alilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)*

Utilizando alilamina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (65% rendimiento), EM: m/e = 430,5 (M+H⁺).

40

Ejemplo 54

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-propililaminometil-benzamida (1:1)

- 45 Utilizando propilamina en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (63% rendimiento), EM: m/e = 432,4 (M+H⁺).

Ejemplo 55

50

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-metil-benzamida (1:2)

Utilizando 3-(aminometil)-piridina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (28% rendimiento), EM: m/e = 481,3 (M+H⁺).

55

Ejemplo 56

Sal de clorhidrato de 4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

60

- Utilizando 4-hidroxi-piperidina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (61% rendimiento), EM: m/e = 474,3 (M+H⁺).

65

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 57

Sal de clorhidrato de 4-(3(S)-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

5 Utilizando (S)-3-hidroxi-pirrolidina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (74% rendimiento), EM: m/e = 460,3 (M+H⁺).

Ejemplo 58

10 *Sal de clorhidrato de 4-[1,4]diazepan-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:2)*

Utilizando carboxilato de terc-butil-1-homopiperazina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (87% rendimiento), EM: m/e = 473,2 (M+H⁺).

Ejemplo 59

20 *Sal de clorhidrato de 4-(3(R)-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:2)*

Utilizando (3R)-(+)-3-dimetilamino-pirrolidina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color marrón claro (51% rendimiento), EM: m/e = 487,3 (M+H⁺).

Ejemplo 60

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-benzamida (1:2)

30 Utilizando 4-(2-aminoetil)-morfolina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro (44% rendimiento), EM: m/e = 503,3 (M+H⁺).

Ejemplo 61

35 *Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-metil]-benzamida (1:2)*

Utilizando N-(2-aminoetil)-pirrolidina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (37% rendimiento), EM: m/e = 487,3 (M+H⁺).

Ejemplo 62

45 *Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(2-piperidin-1-il-etilamino)-metil]-benzamida (1:2)*

Utilizando N-(2-aminoetil)-piperidina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (50% rendimiento), EM: m/e = 501,3 (M+H⁺).

Ejemplo 63

Sal hidrocioruro de 4-ciclobutilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

55 Utilizando ciclobutilamina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (68% rendimiento), EM: m/e = 444,3 (M+H⁺).

Ejemplo 64

60 *Sal de clorhidrato de 4-ciclopentilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)*

Utilizando ciclopentilamina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido marrón claro (46% rendimiento), EM: m/e = 458,4 (M+H⁺).

65

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 65

Sal de clorhidrato de 4-[(furan-2-ilmetil)-amino]-metil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

- 5 Utilizando 2-(aminometil)-furano en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color beige (57% rendimiento), EM: m/e = 470,2 (M+H⁺).

Ejemplo 66

10

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-[(tiofen-2-ilmetil)-amino]-metil-benzamida (1:1)

- Utilizando 2-(aminometil)-tiofeno en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (60% rendimiento), EM: m/e = 486,3 (M+H⁺).

15

Ejemplo 67

Sal de clorhidrato de 4-dipropilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

20

- Utilizando dipropilamina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (64% rendimiento), EM: m/e = 474,3 (M+H⁺).

Ejemplo 68

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[[metil-(2-piridin-2-il-etil)-amino]-metil]-benzamida (1:2)

- 30 Utilizando 2-[(2-(metilamino)-etil)-piridina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color beige (46% rendimiento), EM: m/e = 509,3 (M+H⁺).

Ejemplo 69

35

Sal de clorhidrato de 4-aminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

- Utilizando amoníaco (7N en MeOH) en THF a 20°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (34% rendimiento), EM: m/e = 389,1 (M⁺).

40

Ejemplo 70

Sal de clorhidrato de 4-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:1)

45

- Utilizando aminometil-ciclopropano en dioxano a 90°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (69% rendimiento), EM: m/e = 444,3 (M+H⁺).

Ejemplo 71

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(2-metilsulfanil-etilamino)-metil]-benzamida (1:2)

- 55 Utilizando 2-(metilito)-etilamina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (74% rendimiento), EM: m/e = 464,2 (M+H⁺).

Ejemplo 72

60

Sal de clorhidrato de N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-tiazolidin-3-ilmetil-benzamida (1:1)

- Utilizando tiazolidina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (48% rendimiento), EM: m/e = 462,2 (M+H⁺).

65

Ejemplo 73

Sal de clorhidrato de 4-(3(S)-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:2)

Utilizando (3S)-(-)-3-(dimetilamino)-pirrolidina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color marrón claro (56% rendimiento), EM: m/e = 487,3 (M+H⁺).

Ejemplo 74

Sal de clorhidrato de 4-[(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida (1:2)

Utilizando 2-(dimetilamino)-etilamina en THF a 65°C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (32% rendimiento), EM: m/e = 461,3 (M+H⁺).

Preparación de 4-(R¹R²-amino)-N-(4-metoxi-7-aril-benzotiazol-2-il)-benzamidás

Procedimiento General C: El 2-amino-7-aril-4-metoxi-benzotiazol apropiado se convirtió con cloruro de 4-(clorometil)-benzoilo utilizando el método general del ejemplo 1. El producto se convierte en el compuesto puro con la amina apropiada (10 equivalentes) durante 24 horas. La mezcla de reacciones se disolvió en acetato de etilo, se extrajo con agua y salmuera, se secó y evaporó al vacío. La cromatografía flash (sílica, eluyente diclorometano conteniendo 1,2 a 2,4% de metanol) proporcionó el producto con un rendimiento aproximado del 50%.

Ejemplo 75

4-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

y 2-amino-4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol (1,0 g, 3,8 mmol), cloruro de 4-(clorometil)-benzoilo (810 mg, 4,2 mmol) y piridina (0,36 ml, 4,5 mmol) se hicieron reaccionar en diclorometano (20 ml) durante 18 h. La reacción se trató con agua (25 ml) y se llevó a cabo a pH 8,0 con carbonato sódico. La mezcla se extrajo con diclorometano y el combinado de fases orgánicas se secó y se concentró a sequedad. La cromatografía flash (sílice, eluyente cloruro de metileno conteniendo 2,5% metanol) proporcionó el producto en forma de cristales blancos en un rendimiento del 54%. EM: m/e = 418 (M+H⁺).

Siguiendo el método general se prepararon los compuestos de los ejemplos de 76 a 80.

Ejemplo 76

4-(4-hidroxi-piperidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

La conversión de 4-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (84 mg, 0,20 mmol) con 4-hidroxipiperazina (200 mg, 2,0 mmol) utilizando el procedimiento general C proporciona el producto en forma de sólido de color blanco con un rendimiento del 73%. EM: m/e = 483 (M+H⁺).

Ejemplo 77

4-[(2-metoxi-etil-metil-amino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

La conversión de 4-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (84 mg, 0,20 mmol) con N-(2-metoxietil)-metilamina (178 mg, 2,0 mmol) utilizando el procedimiento general C proporciona el producto en forma de sólido de color blanco en un rendimiento del 55%. EM: m/e = 471 (M+H⁺).

Ejemplo 78

4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

El éster 2-[[4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-carbamoil)-bencil]-metil-amino]-etílico del ácido 3,4-dimetoxi-benzoico (63 mg, 0,10 mmol) se calienta en hidróxido sódico acuoso (1M, 0,5 ml) y etanol (2 ml) a 100°C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El combinado de fases orgánicas se extrajo con hidrogenocarbonato sódico saturado acuoso, se secó y se concentró a sequedad. La cromatografía flash (sílice, eluyente cloruro de metileno conteniendo 5% metanol) proporciona el producto en forma de cristales blancos en un rendimiento del 48%. EM: m/e = 457 (M+H⁺).

Ejemplo 79

Éster 2-[[4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-carbamoyl)-bencil]-metil-amino]-etílico del ácido 3,4-dimetoxi-benzoico

La conversión de 4-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (84 mg, 0,20 mmol) con clorhidrato del éster 2-metilamino-etílico del ácido 3,4-dimetoxibenzoico (96 mg, 0,4 mmol) y N-metil-di-isopropilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) utilizando el procedimiento general C proporciona el producto en forma de sólido amarillo pálido en un rendimiento del 57%. EM: m/e = 621 (M+H⁺).

Ejemplo 80

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida

La conversión de 4-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (84 mg, 0,20 mmol) con 1-BOC-piperazina (372 mg, 1,9 mmol) utilizando el procedimiento general C y acto seguido la descomposición del carbamato puro en ácido trifluoroacético (1 ml) seguido de carbonato sódico acuoso saturado proporciona el producto en forma de cristales incoloros en un rendimiento del 72%. EM: m/e = 468 (M+H⁺).

Ejemplo 81

N-(7-benciloxi-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-clorometil-benzamida

Siguiendo el método general del ejemplo 1 se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido amarillo incoloro (70% rendimiento). EM: m/e = 438 (M⁺).

Ejemplo 82

Clorhidrato de N-(7-benciloxi-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida

De acuerdo con el procedimiento general C se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color marrón claro (86% rendimiento). Punto de fusión: 195°C (descomp.).

Ejemplo 83

4-flúor-N-(4-metoxi-7-vinil-benzotiazol-2-il)-benzamida

a) *4-metoxi-7-vinil-benzotiazol-2-ilamina*

Éster metílico del ácido (4-metoxi-7-vinil-benzotiazol-2-il)-carbámico se disolvió en etilenglicol/KOH 2N (2:1) y se agitó a 100° durante 3 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se cristalizó en CH₂Cl₂. Cristales blancos (64%); Punto de fusión: 155-159°C.

b) *Flúor-N-(4-metoxi-7-vinil-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Siguiendo el método general del ejemplo se obtuvo el compuesto del título a partir de 4-metoxi-7-vinil-benzotiazol-2-ilamina y cloruro de ácido 4-flúor-benzoico en forma de sólido de color blanco (85%); Punto de fusión: 198-199°C.

Ejemplo 84

N-(7-etil-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-flúor-benzamida

100 mg de 4-flúor-N-(4-metoxi-7-vinil-benzotiazol-2-il)-benzamida (0,3 mmol) se disolvieron en metanol (100 ml) y se añadió Pd/C (4 mg). La mezcla de reacción se hidrógeno durante 2 horas. Después de filtrar y de la evaporación del solvente. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, eluyendo MeOH/CH₂Cl₂ 1:9). Se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color blanco (79%); Punto de fusión: 165-167°C.

Siguiendo el método general del ejemplo 1 se obtuvieron los siguientes ejemplos partiendo de benzotiazol-2-ilaminas y cloruro de ácido 4-flúor-benzoico:

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 85

4-flúor-N-[4-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (53%); Punto de fusión: 225-227°C.

Ejemplo 86

N-[7-(2-amino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-flúor-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color blanco (85%); Punto de fusión : 262-264°C.

Ejemplo 87

4-flúor-N-[4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il]-benzamida

Obtenido en forma de color blanco (79%); EM (ISP): m/e = 477 (M+H⁺).

Ejemplo 88

N-[7-(2-dimetilamino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-flúor-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color amarillo pálido (29%); Punto fusión: 218-220°C.

Ejemplo 89

4-flúor-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color amarillo pálido (72%); Punto de fusión 242-250°C.

Ejemplo 90

4-flúor-N-[4-metoxi-7-[2-(4-metoxi-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il]-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color blanco (66%); Punto fusión: 138°C (descomp.).

Ejemplo 91

4-flúor-N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color blanco (92%); Punto de fusión: 150°C (descomp.).

Ejemplo 92

4-flúor-N-[4-metoxi-7-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (82%); EM (ISP): m/e = 455 (M+H⁺).

Ejemplo 93

4-flúor-N-[4-metoxi-7-(2-metil-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color blanco (36%); Punto de fusión: 217-219°C.

Ejemplo 94

4-flúor-N-[4-metoxi-7-(5-metil-tiofen-2-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color blanco (70%); Punto de fusión: 192-196°C (descomp.).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 95

N-[7-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-flúor-benzamida

5 Obtenido en forma de sólido de color blanco (42%); Punto de fusión: 205-206°C (descomp.).

Ejemplo 96

10 *4-clorometil-N-[4-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida*

0,165 g de 4-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-ilamina (0,00047 Mol) se disolvieron en dioxano (5 ml) y se combinaron con 0,1 ml de trietilamina (0,007 Mol), 0,006 g de DMAP (0,000047 Mol) y una solución de 0,116 g de cloruro de 4-(clorometil)-benzoilo (0,00062 Mol) en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó
15 durante 6 horas a 70°C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y NaHCO₃ saturado (10 ml). Se formó un precipitado. Este se filtró, se lavó con agua y se secó. Este producto bruto se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 19:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (65%); Punto de fusión: 166-168°C.

20 Los siguientes ejemplos se prepararon partiendo a las correspondientes 4-metoxi-benzotiazol-2-il-aminas 7-sustituidas de acuerdo con el método anterior:

Ejemplo 97

25 *4-clorometil-N-(4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Obtenido en forma de sólido de color blanco (68%); Punto de fusión: 230-250°C.

30

Ejemplo 98

4-clorometil-N-{4-metoxi-7-[2-(tritol-amino)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida

35 Obtenido en forma de sólido de color blanco (42%); Punto de fusión: 163°C (descomp.).

Ejemplo 99

40 *4-clorometil-N-[7-(2-dimetilamino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-benzamida*

Obtenido en forma de sólido de color amarillo pálido (36%); Punto de fusión: 183-186°C.

Ejemplo 100

4-clorometil-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color amarillo pálido (60%); Punto de fusión: 183-209°C (descomp.).

50

Ejemplo 101

4-clorometil-N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

55

Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (79%); Punto de fusión: 195-201°C.

Ejemplo 102

60

4-clorometil-N-[4-metoxi-7-(2-metil-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

Obtenida en forma de sólido de color blanco (72%); Punto de fusión: 140-145°C.

65

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 103

4-clorometil-N-[4-metoxi-7-(5-metil-tiofen-2-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

5 Obtenido en forma de sólido de color amarillo (93%); Punto de fusión: 130-146°C.

Ejemplo 104

10 *4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-[4-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida*

15 0,035 g de N-(2-metoxietil)-metilamina (0,00039 Mol) y 0,064 g de (4-clorometil-N-[4-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida (0,00013 Mol) disuelto en THF (2 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente y de la evaporación del solvente el residuo se trituró con agua (7 ml). Se formó un precipitado, que se filtró, se lavó con agua y se secó proporcionando el producto del título en forma de sólido de color blanco (79%); Punto de fusión: 100-110°C.

20 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el método anterior partiendo de N-(2-metoxietil)-metilamina y las correspondientes 4-clorometil-N-[4-metoxi-benzotiazol-2-il]-benzamidias 7-sustituidas.

Ejemplo 105

25 *4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-[2-(tritol-amino)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Obtenido en forma de sólido de color blanco (79%); Punto de fusión: 119-120°C.

Ejemplo 106

30 *N-[7-(2-amino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-benzamida*

35 0,1 g de 4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}N-{4-metoxi-7-(2-(tritol-amino)-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il}-benzamida (0,00014 Mol) se trató con HCl conc. (0,03 ml) en MeOH (1 ml) durante 1 h a reflujo. Después de la evaporación del solvente, el residuo se recogió en agua (10 ml), se trató con NaHCO₃ sat (10 ml) y se extrajo 4x con acetato de etilo. El combinado de fases orgánicas se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo, CH₂Cl₂/MeOH 19:1 y 9:1). Se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (53%); Punto de fusión: 199-206°C.

Ejemplo 107

45 *4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida*

Obtenido en forma de espuma de color amarillo pálido (69%); EM (ISP): m/e = 560 (M+H⁺).

Ejemplo 108

50 *N-[7-(2-dimetilamino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-benzamida*

Obtenido en forma de sólido de color amarillo pálido (47%); Punto de fusión: 85-95°C.

Ejemplo 109

55 *4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

60 Obtenido en forma de sólido de color beige (44%); Punto de fusión: 58-78°C.

Ejemplo 110

65 *4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Obtenido en forma de sólido de color amarillo ligero (54%); EM (ISP): m/e = 546 (M+H⁺).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 111

4-[[[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-[4-metoxi-7-(2-metil-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

5 Obtenido en forma de sólido de color blanco (36%); Punto de fusión: 140-145°C.

Ejemplo 112

10 *4-[[[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-[4-metoxi-7-(5-metil-tiofen-2-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida*

Obtenido en forma de sólido de color beige (73%); Punto de fusión: 83-90°C.

15 Ejemplo 113

N-[4-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida

20 0,032 g de pirrolidina (0,00045 Mol) y 0,075 g de (4-clorometil-N-[4-metoxi-7-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida (0,00015 Mol) se disolvieron en THF (2 ml), se calentó a reflujo durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente y evaporación del solvente, el residuo que se trituro con agua (7 ml). Se formó un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó obteniendo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (87%); Punto de fusión: 120-130°C.

25 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el método anterior a partir de pirrolidina y las correspondientes 4-clorometil-N-[4-metoxi-benzotiazol-2-il]-benzamidias 7-sustituidas:

Ejemplo 114

30 *N-[4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida*

Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (58%); Punto de fusión: 230-231°C.

35 Ejemplo 115

N-[4-metoxi-7-[2-(tritol-amino)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida

40 Obtenido en forma de sólido de color amarillo pálido (89%); Punto de fusión: 122-135°C.

Ejemplo 116

45 *Clorhidrato de N-[7-(2-amino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida (1:1)*

50 0,055 g de N-[4-metoxi-7-(2-(tritol-amino)-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida (0,000078 Mol) se disolvió en MeOH (0,5 ml) y ccHCl (0,015 ml). Tras reflujo a 1 h, el solvente se evaporó, el residuo se trató con acetato de etilo, se filtró y se aisló. Este material se trituro en EtOH donde se formaron cristales, que se lavaron con Et₂O. Tras secar, se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (62%); Punto de fusión: 228-240°C.

Ejemplo 117

55 *N-[7-(2-dimetilamino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida*

Obtenido en forma de sólido de color amarillo pálido (75%); Punto de fusión: 120-136°C.

60 Ejemplo 118

N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida

65 Obtenido en forma de sólido de color beige (47%); Punto de fusión: 174-190°C (descomp.)

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 119

N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida

Obtenido en forma de espuma de color amarillo pálido (48%); EM (ISP): m/e = 528 (M+H⁺).

Ejemplo 120

N-(4-metoxi-7-(5-metil-tiofen-2-il)-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color beige (67%); Punto de fusión: 140-149°C (descomp.).

Ejemplo 121

N-[4-metoxi-7-(2-metil-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida

Obtenido en forma de sólido de color amarillo pálido (44%); Punto de fusión: 123-134°C.

Ejemplo 122

Éster terc-butílico del ácido ({2-[4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-carbamoil)-fenil]-etil}-metil-carbámico

Utilizando el éster terc-butílico del ácido [2-(4-clorocarbonil-fenil)-etil]-metil-carbámico se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color blanco (16%), EM: m/e = 527 (M+H⁺).

Ejemplo 123

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(1,1,2,2-tetraflúor-etoxi)-benzamida

Utilizando cloruro de 4-(1,1,2,2-tetraflúor-etoxi)-benzoilo se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color amarillo pálido (35%), EM: m/e = 486 (M+H⁺).

Ejemplo 124

4-[(2-metoxi-etil)-metil-sulfamoil]-*N*-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro del ácido (2-metoxi-etil)-metil-sulfámico se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color rojo (44%), EM: m/e = 521 (M+H⁺).

Ejemplo 125

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-triflúor-metil-benzamida

Utilizando cloruro de 4-(trifluórmetil)-benzoilo se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color blanco (58%), EM: m/e = 438 (M+H⁺).

Ejemplo 126

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-triflúor-metoxi-benzamida

Utilizando cloruro de 3-(trifluór-metoxi)-benzoilo se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color amarillo pálido (84%), EM: m/e = 454 (M+H⁺).

Ejemplo 127

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-triflúor-metoxi-benzamida

Utilizando cloruro de 4-(trifluór-metoxi)-benzoilo se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color amarillo (77%) EM: m/e = 453 (M⁺).

Ejemplo 128

4-etil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro de 4-etil-benzoilo se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color blanco (21%), EM: m/e = 397 (M+H⁺).

Ejemplo 129

4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro de 4-flúor-benzoilo se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color blanco (64%), EM: m/e = 388 (M+H⁺).

Ejemplo 130

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro de benzoilo se preparó el compuesto del título utilizando el método general del ejemplo 1 en forma de sólido de color blanco (85%, EM: m/e = 370 (M+H⁺).

Los siguientes compuestos están descritos de acuerdo con el procedimiento general C del Ejemplo 174.

Ejemplo 131

4-cloro-3-[[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro de 4-cloro-3-clorometil-benzoilo y etil(2-metoxi-etil)-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco mate (69%), EM: M/e = 519 (M+H⁺).

Ejemplo 132

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metilamino-metil-benzamida

Utilizando cloruro de 3-clorometil-benzoilo y metil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (44%), EM: m/e = 413 (M+H⁺).

Ejemplo 133

4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metilaminometil-benzamida

Utilizando cloruro de 4-cloro-3-clorometil-benzoilo y metilamina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido amarillo pálido (69%), EM: m/e = 447 (M+H⁺).

Ejemplo 134

4-cloro-3-[[2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro de 4-cloro-3-clorometil-benzoilo y (2-metoxil-etil)-metil-amina se preparó el compuesto de título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (54%), EM: M/e = 505 (M+H⁺).

Ejemplo 135

4-cloro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro de 4-cloro-3-clorometil-benzoilo y 2-metoxi-etilamina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco apagado (69%), EM: m/e = 491 (M+H⁺).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 136

4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida

5 Utilizando cloruro de 4-cloro-3-clorometil-benzoilo y pirrolidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo pálido (72%), EM: m/e = 487 (M+H⁺).

Ejemplo 137

10

Cloruro de 1-[4-(4-benciloxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-bencil]-piridina

15 Utilizando 4-benciloxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-ilamina, cloruro de 4-clorometil-benzoilo y piridina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (80%), EM: m/e = 538 (M⁺).

Ejemplo 138

20 *3-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida*

Utilizando cloruro de 4-clorometil-3-flúor-benzoilo y pirrolidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo (25%), EM: m/e = 471 (M+H⁺).

25

Ejemplo 139

3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

30 Utilizando cloruro de 3-clorometil-benzoilo y 2-metoxi-etilamina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo (68%), EM: M/e = 458 (M+H⁺).

Ejemplo 140

35

3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

Utilizando cloruro de 3-clorometil-benzoilo y (2-metoxi-etil)-metil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo (75%), EM: m/e = 471 (M+H⁺).

40

Ejemplo 141

Cloruro de 1-[4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-carbamoil)-bencil]-piridina

45

Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y piridina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (33%), EM: m/e = 462 (M⁺).

Ejemplo 142

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-2-ilmetil-benzamida

55 Utilizando cloruro de 3-clorometil-benzoilo y pirrolidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo pálido (65%), EM: m/e = 454 (M+H⁺).

Ejemplo 143

60 *4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y 2-etoxi-etilamina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (18%), EM: m/e = 471 (M+H⁺).

65

Ejemplo 144

[R]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(3-metoxi-pirrolidin-1-il-metil)-benzamida

- 5 Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y [R]-3-metoxi-pirrolidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo pálido (18%), EM: m/e = 483 (M+H⁺).

Ejemplo 145

10

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilamino-metil-benzamida

- Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y metilamina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo pálido (63%), EM: m/e = 413 (M+H⁺).

15

Ejemplo 146

[S]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(3-metoxi-pirrolidin-1-il-metil)-benzamida

20

- Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y [S]-3-metoxi-pirrolidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de marrón claro (13%), EM: m/e = 483 (M+H⁺).

Ejemplo 147

4-azetidín-1-il-metil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

- Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y azetidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo pálido (33%), EM: m/e = 439 (M+H⁺).

30

Ejemplo 148

4-[1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

35

- Utilizando cloruro de 4-(1-cloro-etil)-benzoilo y 2-metoxi-etilamina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo (52%), EM: m/e = 471 (M+H⁺).

40

Ejemplo 149

4-[1-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-etil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

- Utilizando cloruro de 4-(1-cloro-etil)-benzoilo y (2-metoxi-etil)-metil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo (91%), EM: m/e = 485 (M+H⁺).

45

Ejemplo 150

50

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(1-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida

- Utilizando cloruro de 4-(1-cloro-etil)-benzoilo y pirrolidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo (65%), EM: m/e = 467 (M+H⁺).

55

Ejemplo 151

4-(2-dimetilamino-etilsulfanilmetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

60

- Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y 2-dimetilamino-etanol se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo (52%), EM: m/e = 487 (M+H⁺).

65

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 152

(rac)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-[metil-(4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butil)-amino]-metil]-benzamida

5 Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y (rac)-1,1,1-trifluoro-4-metilamino-butan-2-ol se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (89%), EM: m/e = 539 (M+H⁺).

10 Ejemplo 153

4-[[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

15 Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y (2-metoxi-etil)-etil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color marrón claro (62%), EM: m/e = 485 (M+H⁺).

Ejemplo 154

20 *4-[[2-etoxi-etil)-etil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y (2-etoxi-etil)-etil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color marrón claro (66%), EM: m/e = 499 (M+H⁺).

25 Ejemplo 155

3-flúor-4-[[2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

30 Utilizando cloruro de 3-flúor-4-clorometil-benzoilo y (2-metoxi-etil)-metil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color marrón claro (52%), EM: M/e = 489 (M+H⁺).

Ejemplo 156

35 *4-[[bis-(2-etoxi-etil)-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y bis-(2-etoxi-etil)-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de sólido de color marrón claro (49%), EM: m/e = 543 (M+H⁺).

40

Ejemplo 157

4-[[2-etoxi-etil)-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

45

Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y (2-etoxi-etil)-metil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (78%), EM: m/e = 485 (M+H⁺).

50 Ejemplo 158

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(4-metoxi-piperidin-1-il-metil)-benzamida

55 Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y 4-metoxi-piperidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (33%), EM: m/e = 497 (M+H⁺).

Ejemplo 159

60 *4-dietilaminometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y dietil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color amarillo pálido (64%), EM: m/e = 456 (M+H⁺).

65

Ejemplo 160

4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 5 Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y 2-metoxi-etilamina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (64%), EM: m/e = 457 (M+H⁺).

Ejemplo 161

10

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-benzamida

- Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y 2-metil-1H-imidazol se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (87%), EM: m/e = 464 (M+H⁺).

15

Ejemplo 162

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzamida

20

- Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y 1-metil-piperazina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (78%), MS: m/e = 482 (M+H⁺).

Ejemplo 163

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-metil)-benzamida

- Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y pirrolidina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (81%). EM: m/e = 454 (M+H⁺).

30

Ejemplo 164

35 *N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-il-metil-benzamida*

- Utilizando cloruro de 4-clorometil-benzoilo y morfolina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (83%), EM: m/e = 469 (M+H⁺).

40

Ejemplo 165

N-(4-benciloxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-[(2-metoxi-etil-metil-amino)-metil]-benzamida

- 45 Utilizando N-(4-benciloxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-clorometil-benzamida y (2-metoxi-etil)-metil-amina se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento general C en forma de sólido de color blanco (69%), EM: m/e = 547 (M+H⁺).

Ejemplo 166

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-[[metil-(3,3,3-trifluor-propil)-amino]-metil]-benzamida, clorhidrato

- 55 N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilamino-metil-benzamida (100 mg, 0,24 mmol), trietilamina (35 mg, 0,34 mmol), yoduro de potasio (0,4 mg, 0,02 mmol) y 3,3,3-trifluor-propilamino (48 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en etanol (1 ml) y dioxano (0,5 ml). El recipiente de la reacción se cierra y se calienta a 90°C durante 18 h. El tratamiento y la purificación descrita en el procedimiento general C proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido de color marrón claro (28%), EM: m/e = 509 (M+H⁺).

60

Ejemplo 167

4-(2-metoxi-etoximetil)-N-(4-etoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 65 4-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (200 mg, 0,48 mmol) e hidruro sódico (42 mg, 55% dispersión en aceite mineral, 0,96 mmol) se disolvieron en 2-metoxi-etanol (3,8 ml, 48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El tratamiento y la purificación descritas en el procedimiento general C proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (70%), EM: m/e = 458 (M+H⁺).

Ejemplo 168

4-metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 5 4-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (200 mg, 0,48 mmol) se suspendieron en THF (5 ml) y metóxido sódico (0,27 ml, 5,4 M en MeOH, 1,4 mmol) se añadieron a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El tratamiento y la purificación descritas en el procedimiento general C proporcionaron el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (41%) EM: m/e = 414 (M+H⁺).

10 Ejemplo 169

N-[4-metoxi-7-(1-oxo-1λ⁴-tiomorfolin-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida

- 15 A una solución de N-(4-metoxi-7-tiomorfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (80 mg, 0,21 mmol) en [1,4]dioxano (3 ml) se añadió peryodato sódico (99 mg, 0,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió agua (10 ml) y diclorometano (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. El combinado de extracciones orgánicas se secó con Na₂SO₄ y el solvente se evaporó. La cristalización en THF caliente proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (21%), EM: m/e = 402 (M+H⁺).

Ejemplo 170

25 *N-(4-metoxi-7-tiomorfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

- Siguiendo el método general del ejemplo 403 se preparó el compuesto del título a partir de 3-(2-metoxi-5-tiomorfolin-4-il-fenil)-tiourea (sintetizada a partir de 4-bromo-1-metoxi-2-nitro-benceno y tiomorfolina tal como se describe para 1-benzoil-3-(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea) en forma de sólido de color blanco (15%), EM: m/e = 386 (M+H⁺).

Compuesto intermedio

35 *4-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-morfolina*

- El compuesto del título se preparó utilizando morfolina y 1-benciloxi-4-bromo-2-nitro-benceno (preparados a partir de 4-bromo-2-nitro-anisol y bromuro de bencilo) utilizando el método general del ejemplo “4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-morfolina” en forma de sólido de color amarillo (58%) m/e = 315 (M+H⁺).

40

Compuesto intermedio

2-amino-4-morfolin-4-il-fenol

45

La hidrogenación catalítica de 4-(4-benciloxi-3-nitro-fenil)-morfolina (5 g, 16 mmol) en diclorometano (500 ml) y etanol (500 ml) utilizando paladio-carbón (500 mg, 10%) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color gris (96%), EM: m/e = 194 (M+H⁺).

50

Ejemplo 171

N-(4-hidroxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 55 El compuesto del título se preparó utilizando 2-amino-4-morfolin-4-il-fenil tal como se describe para N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida y se obtuvo en forma de sólido de color marrón claro en un rendimiento total del 14%, EM: m/e = 356 (M+H⁺).

60 Ejemplo 172

Éster metílico del ácido [4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-carbamoyl)-bencil]-metil-carbámico

- 65 La N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida (100 mg, 0,24 mmol), piridina (29 µl, 0,36 mmol) y cloroformiato de metilo (24 µl, 0,32 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El tratamiento y purificación descritas en el procedimiento general proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (66%), EM: m/e = 471 (M+H⁺).

Ejemplo 173

N-(4-metoxi-7-piperidin-1-il-benzotiazol-2-il)-4-flúor-benzamida

- 5 El compuesto del título se preparó partiendo de 4-bromo-1-etoxi-2-nitro-benceno y piperidina tal como se describe para 4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (Ejemplo 129) y obtenido en forma de sólido de color amarillo en un rendimiento total del EM: m/e = 400 (M+H⁺).

10 Ejemplo 174

4-flúor-N-(4-isopropoxi-7-piperidin-1-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó partiendo de 4-bromo-1-isopropoxi-2-nitro-benceno y piperidina tal como se describe para 4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (Ejemplo 129) y obtenido en forma de sólido de color marrón claro en un rendimiento total del 10%, EM: m/e = 414 (M+H⁺).

Ejemplo 175

20 *4-flúor-N-(4-metoxi-7-pirrolidin-1-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

- El compuesto del título se preparó partiendo de 4-bromo-1-metoxi-2-nitro-benceno y pirrolidina tal como se describe para 4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (Ejemplo 129) y se obtuvo en forma de sólido de color marrón claro en un rendimiento total de alrededor de 10%, EM: m/e = 372 (M+H⁺).

Ejemplo 176

30 *4-flúor-N-(4-metoxi-7-[1.4]oxazepan-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

- El compuesto del título se preparó partiendo de 4-bromo-1-metoxi-2-nitro-benceno y [1.4]oxazepan tal como se describe para 4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (Ejemplo 129) y se obtuvo en forma de sólido de color amarillo claro en alrededor un rendimiento del 10%, EM: m/e = 402 (M+H⁺).

Ejemplo 177

40 *N-(7-azepan-1-il-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-nitro-benzamida*

- El compuesto del título se preparó utilizando 4-bromo-1-metoxi-2-nitro-benceno, azepano y cloruro de 4-nitro-benzoilo tal como se describe para 4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida (Ejemplo 129) y se obtuvo en forma de sólido de color amarillo pálido en un rendimiento total alrededor del 10%, EM: m/e = 427 (M+H⁺).

Ejemplo 178

50 *4-flúor-N-[4-metoxi-7-(2-metil-imidazol-1-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida*

- N-(7-acetilamino-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-4-flúor-benzamida (100 mg, 0,28 mmol) y reactivo de Lawessons (135 mg, 0,33 mmol) se disolvieron en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La eliminación del solvente y la cromatografía flash (sílice, eluyente CH₂Cl₂/NH₃ 2N acuoso en MeOH 99:1 a 19:1) proporcionó un sólido de color amarillo que se disolvió en acetona (10 ml) y se trató con yodometano (19,8 mg, 1,4 mmol). Tras 3 h a temperatura ambiente el solvente se eliminó y después de la disolución en etanol (10 ml), se añadió aminoacetaldehído-dimetil-acetal (15 mg, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y el residuo se puso a reflujo durante 24 h en etanol (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y el pH se ajustó a 8 con carbonato sódico. Ésta se extrajo tres veces con diclorometano. El combinado de extracciones orgánicas se secó con sulfato sódico y el solvente se eliminó. La cromatografía flash (sílice, eluyente CH₂Cl₂/NH₃ 2N acuoso en MeOH 96:4 a 9:1) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color marrón, EM: m/e = 383 (M+H⁺).

65

Ejemplo 179

Éster metílico del ácido (7-yodo-4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbámico

5 El éster metílico del ácido (4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbámico (31,0 g, 130 mmol) y acetato sódico (32,3 g, 394 mmol) se disuelven en 400 ml de ácido acético glacial y lentamente se tratan con monoclóruo de yodo (13,5 ml, 264 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se tempera lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Tras la adición de agua (1,3 l), el precipitado formado se filtró y se lavó con agua. El residuo del filtro se disolvió en una mínima cantidad de tetrahidrofurano (alrededor de 150 ml) y se decoloró con tiosulfato sódico 1M acuoso. El producto
 10 precipitó por adición de agua (alrededor de 2,0 l), se filtró y se secó a 60°C durante 12 horas. 42,3 g (89%) en forma de sólido de color blanco. EM: m/e = 364 (M⁺).

Ejemplo 180

Éster metílico del ácido (4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbámico

2-amino-4-metoxibenzotiazol (23,6 g, 131 mmol) y piridina (12,6 ml, 157 mmol) en diclorometano (230 ml) se trataron lentamente con cloroformiato de metilo (10,6 ml, 137 mmol) a 0°C. Tras 10 minutos, se añadió además
 20 cloroformiato de metilo (1,0 ml, 13 mmol) y piridina (1,0 ml, 12 mmol). Tras 10 minutos, la mezcla se llevó a 299 ml de ácido clorhídrico 1M, la fase orgánica se separó, se diluyó con diclorometano (250 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó y el solvente se evaporó al vacío. 31,0 g (99,4%) en forma de sólido de color blanco. EM: m/e = 238 (M+H⁺).

Ejemplo 181

Éster terc-butílico del ácido (4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)carbámico

30 A una suspensión de 2-amino-4-metoxi-7-fenil-benzotiazol (1,0 g, 3,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió di(terc-butoxicarbonil)-anhídrido (BOC)₂O y DMAP (47 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, seguido de 3 h a 60°C. Tras enfriar, el solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con un gradiente de ciclohexano/EtOAc (10% a 50%, EtOAc tras juntar las fracciones del producto y la evaporación del solvente se obtuvo el compuesto del título en forma de espuma de color blanco (1,1 g, 79%
 35 rendimiento), EM: m/e = 356 (M⁺).

Ejemplo 182

Éster terc-butílico del ácido (4-metoxi-benzotiazol-2-il)-carbámico

40 Utilizando 2-amino-4-metoxi-benzotiazol se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (60% rendimiento), EM: m/e = 281,2 (M+H⁺).

Ejemplo 183

2-amino-4-metoxi-7-fenil-benzotiazol

50 El compuesto del título se preparó a partir de 3-amino-4-metoxi-bifenilo, de acuerdo con la patente "N-(Benzothiazol-2-yl)-oxamic acid derivatives". W. Winter, M. Tiel, A. Roesch & O. H. Wilhelms, patente alemana, DE 2656468, 1978, y se obtuvo en forma de sólido de color blanco, EM: m/e = 256 (M⁺), Punto de fusión: 207-208°C.

Ejemplo 184

4-metoxi-7-fenoxi-benzotiazol-2-il-amina

60 A una suspensión de 2-metoxi-5-fenoxi-fenil-tiourea (8,25 g, 30 mmol) en CHCl₃ (70 ml) se añadió bromo (4,8 g, 30 mmol) en CHCl₃ (10 ml) gota a gota durante 10 min. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, entonces se enfrió a temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el residuo se cristalizó en MeOH/éter (1:4). El residuo del filtro se lavó con una solución saturada acuosa de NaHSO₃/agua (1:1), (100 ml), agua (200 ml), en NaOH (60 ml), entonces agua (100 ml), y finalmente éter (100 ml). El material sólido así obtenido se secó al vacío (0,05 mmHg, 60°C) proporcionando el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (6,7 g, 82% rendimiento), EM: m/e = 272,1 (M⁺).

Siguiendo el método general del ejemplo 184, se prepararon los compuestos de los ejemplos de 185 a 190.

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 185

Éster etílico del ácido 2-amino-4-metoxi-benzotiazol-7-carboxílico

- 5 Utilizando éster metílico del ácido 4-metoxi-3-tioureido-benzoico se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (55% rendimiento), EM: m/e = 239,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 186

10

7-bromo-4-metoxi-benzotiazol-2-il-amina

- Utilizando (5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiourea se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (46% rendimiento), EM: m/e = 258 (M^+).

15

Ejemplo 187

7-terc-butil-4-metoxi-benzotiazol-2-il-amina

20

- Utilizando (5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-tiourea se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (79% rendimiento), EM: m/e = 238,1 (M^+).

Ejemplo 188

7-acetilamino-4-metoxi-benzotiazol-2-il-amina

- 25 Utilizando (5-acetilamino-2-metoxi-fenil)-tiourea se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color violeta (49% rendimiento), EM: m/e = 238,2 ($M+H^+$).

30

Ejemplo 189

4-metoxi-7-1H-tetrazol-5-il-benzotiazol-2-il-amina

35

- Utilizando 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenil-tiourea se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido tostado (54% rendimiento), EM: m/e = 248,2 (M^+).

40

Ejemplo 190

(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-metil-amina

- 45 Utilizando (4-metoxi-bifenil-3-il)-tiourea se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (71% rendimiento), EM: m/e = 270,1 (M^+).

Ejemplo 191

50

5-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il-amina

- (5-metoxi-bifenil-3-il)-tiourea (109 mg, 0,42 mmol) en cloroformo (2 ml) se trató con bromo (22 μ l) y la mezcla se calentó a 61°C durante 5 horas. Tras la eliminación de los compuestos volátiles al vacío, el producto (93 g, 86%) se aisló por cromatografía flash (sílice, eluyente acetato de etilo/ciclohexano 2:1 a 5:1) en forma de sólido beige. La regioquímica de la ciclación se comprobó por medición de la transferencia de NOE. EM: m/e = 256 (M^+).

55

Ejemplo 192

60

2-amino-4,5-dimetoxibenzotiazol

- 2-amino-4,5-dimetoxibenzotiazol se sintetizó partiendo de 2,3-dimetoxianilina (1,0 g, 6,5 mmol) del mismo modo tal como se describe para 5-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il-amina en un rendimiento total del 72% en tres pasos. EM: m/e = 210 (M^+).

65

Ejemplo 193

6-bromo-4-trifluórometoxi-benzotiazol-2-il-amina

5 4-bromo-2-trifluórometoxi-anilina (768 mg, 3 mmol) y tiocianato de potasio (875 mg, 9 mmol) se disolvieron en ácido acético (5 ml a 0°C, se añadió lentamente bromo (0,19 ml, 3,6 mmol). Tras agitación durante 1 h, se añadió ácido acético (2 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió hidróxido sódico (10 M, 25 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera, se secó y el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash (sílice, eluyente acetato de etilo/ciclohexano 1:4) y cristalización final en acetato de etilo/ciclohexano proporcionó el producto en forma de sólido de color blanco, 170 mg (18%). EM: m/e = 315 (M+H⁺).

Ejemplo 194

15 *4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-amina*

(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea (5,0 g, 19 mmol) en cloroformo (130 ml) se trataron con bromo (960 µl) y la mezcla se puso a reflujo durante 18 horas. Tras la eliminación de los compuestos volátiles al vacío, el producto se cristalizó a partir de THF (2,8 g, 57%). EM: m/e = 266 (M⁺).

Ejemplo 195

25 *7-benciloxi-4-metoxi-benzotiazol-2-il-amina*

Sintetizado a partir de (5-benciloxi-2-metoxi-fenil)-tiourea del mismo modo que se describe para 5-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il-amina en un rendimiento del 82% en forma de sólido de color beige. Punto de fusión: 165°C (descomp.).

Ejemplo 196

35 *4-trifluórometoxi-benzotiazol-2-il-amina*

6-bromo-4-trifluórometoxi-benzotiazol-2-il-amina (157 mg, 0,50 mmol), trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) y paladio en carbón (10%, 15 mg) se suspendieron en etanol (12 ml) e hidrogenación a presión atmosférica durante 96 h. El catalizador se filtró y la solución se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se secó y el solvente se eliminó al vacío. El producto se obtuvo en forma de sólido de color marrón (85 mg, 73%). EM: m/e = 235 (M+H⁺).

Ejemplo 197

45 *2-amino-4-metoxi-benzotiazol-7-carbaldehído*

Utilizando (5-formil-2-metoxi-fenil)-tiourea se sintetizó el compuesto del título tal como se describe para la 4-metoxi-7-fenoxi-benzotiazol-2-il-amina y se obtuvo en forma de sólido de color beige (70% rendimiento), EM: m/e = 208,0 (M⁺).

Ejemplo 198

55 *4-metoxi-7-morfolin-4-ilmetil-benzotiazol-2-il-amina*

A una suspensión de 2-amino-4-metoxi-benzotiazol-7-carbaldehído (440 mg, 2,1 mmol) en THF (100 ml) se añadió morfolina (276 mg, 3,2 mmol), ácido acético (190 mg, 3,2 mmol) seguido de NaBH₄/OAc₃ (672 mg, 3,2 mmol). Esta mezcla se agitó enérgicamente a 20°C durante 48 horas, tras lo cual se añadió agua (50 ml) y una solución al 5% de NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla se agitó enérgicamente. Tras la separación de las fases orgánicas y acuosas, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y el combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada de NaCl (100 ml) y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo sólido se suspendió en éter (20 ml) y se filtró y el residuo del filtro se lavó con éter (10 ml), y se secó al vacío (0,05 mmHg, 50°C para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (430 mg, 73% rendimiento), EM: m/e = 280,2 (M⁺).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 199

2-cloro-4-metoxi-7-fenil-benzotiazol

5 A una suspensión de 2-amino-4-metoxi-7-fenil benzotiazol (5,1 g, 20 mmol) en etilenglicol (75 ml) se añadió monohidrato de hidracina (4,2 g, 40 mmol) y dihidrocloruro de hidracina (4,2 g, 40 mmol) y la suspensión se calentó durante 18 h a 140°C. Tras enfriar a temperatura ambiente la suspensión se filtró, y el residuo se filtró se lavó con agua (200 ml) seguido de éter (100 ml), y se secó al vacío (0,05 mmHg, 70°C) proporcionando benzotiazol en forma de sólido de color blanco (5,2 g, 96% rendimiento). El 2-hidrazino-4-metoxi-7-fenil-benzotiazol (4,5 g, 16,6 mmol) se añadió en porciones durante 20 min. agitando a cloruro de tionilo puro (12 ml, 16,5 mmol), la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h para completar la reacción. La mezcla de reacción se enfrió y se puso en hielo/agua (300 ml) y se agitó durante 20 min. a 0-10°C. La mezcla total se filtró y el residuo del filtro se lavó con agua (100 ml). Entonces el residuo del filtro se disolvió en CH₂Cl₂ (250 ml) y se lavó con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y concentró proporcionando un aceite de color rojo el cual se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂. Las fracciones del producto se juntaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color marrón (4,24 g, 93% rendimiento), EM: m/e = 275,0 (M⁺).

Ref.: Synt. Commun., 1992, 2769-80.

Ejemplo 200

Ácido 4-(morfolin-4-sulfonyl)-benzoico

25 A una solución de ácido 4-(clorosulfonyl)-benzoico (0,5 g, 2,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió morfolina (0,434 ml, 5 mmol) gota a gota durante 5 minutos y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) el combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada acuosa de NaCl, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CHCl₃/(acetona + 10% HCO₂H) (9:1), las fracciones del producto se juntaron, se concentraron y se secó al vacío (0,05 mmHg, 50°C) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color beige (270 mg, 20% rendimiento), EM: m/e = 271 (M⁺).

35 Siguiendo el método general del ejemplo 200, se prepararon los compuestos de los ejemplos de 201 a 203.

Ejemplo 201

Ácido 4-dipropilsulfamoil-benzoico

40 Utilizando dipropilamina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beige, EM: m/e = 285 (M⁺).

Ejemplo 202

Ácido 4-etilsulfamoil-benzoico

50 Utilizando etilamina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (85% rendimiento), EM: m/e = 228,1 (M+H⁺).

Ejemplo 203

Ácido 4-dietilsulfamoil-benzoico

Utilizando dietilamina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (44% rendimiento), EM: m/e = 257 (M⁺).

Ejemplo 204

2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etilamina

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la siguiente patente: W. R. Baker, S. A. Boyd, A. K. L. Fund, H. H. Stein, J. F. Denissen, C. W. Hutchins & S.H. Rosenberg, WO 9203429 (1992).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 205

Metil-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-amina

5 A una suspensión de LiAlH_4 en THF (120 ml) a 10°C se añadió una solución de metil-6-metil-nicotinato (12 g, 79 mmol) en THF (80 ml) gota a gota en frío durante 45 min. Tras agitación durante 1,5 h a 20°C , se añadió la mezcla de TF/agua (4:1) 60 ml durante 30 min. a 0°C , y entonces se añadió directamente Na_2SO_4 (50 g) y se agitó enérgicamente. Se filtró y el THF se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en SiO_2 (Malla 230-400 Merck) eluyendo con un gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97:3 a 9:1), obteniendo un aceite incoloro (7,5 g, 77% rendimiento). Este material se disolvió en CHCl_3 (100 ml) y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (17,2 ml, 237 mmol) se agitó a 5°C hasta 10 20°C durante 16 h. El solvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (100 ml) y NaHCO_3 5% acuosa (100 ml), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y el combinado de extracciones orgánicas se lavó con una solución sat. acu. de NaCl (1 x 50 ml), se secó y el solvente se evaporó al vacío. El aceite de color rojo resultante se disolvió en EtOH (80 ml) se enfrió a 0°C y se trató con metilamina 33%/EtOH (50 ml) gota a gota durante 1 h, entonces 15 la mezcla se agitó a 20°C durante 3 h tras la evaporación de todos los solventes, el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua (100 ml cada uno), la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El residuo aceitoso marrón se destiló al vacío (0,1 mm Hg, $68-70^\circ\text{C}$) en una columna Vigreux proporcionando el compuesto del título en forma de líquido de color amarillo pálido (6,03 g, 75% rendimiento), EM: $m/e = 136,1$ (M^+).

20

Ref. J. Med. Chem., 1996, 5053-63.

Siguiendo el método general del ejemplo 205 se prepararon los ejemplos de 206 a 207.

25

Ejemplo 206

Metil-piridin-2-il-metil-amina

30 Utilizando el clorhidrato de sal de clorhidrato de 2-clorometil-piridina y metilamina al 33% en EtOH se obtuvo el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,1 mm Hg, $47-48^\circ\text{C}$) (20% rendimiento), EM: $m/e = 93,1$ ($\text{M}-\text{NHCH}_3$).

35 Ejemplo 207

Metil-piridin-4-ilmetil-amina

Utilizando el clorhidrato de sal de 4-clorometil-piridina y 33% metilamina/EtOH se obtuvo el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,1 mm Hg, $60-62^\circ\text{C}$) (79% rendimiento), EM: $m/e = 122,1$ (M^+).

40

Preparación de intermedios para los ejemplos 83 y 84

45 Ejemplo 208

2-metoxi-5-fenoxi-fenil-tiourea

A una solución de 2-metoxi-5-fenoxi-anilina (9,9 g, 46 mmol) en acetona (60 ml) se añadió isotiocianato de benzoilo (9 g, 55 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (56°C) durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el residuo aceitoso de color naranja precipitó a partir de éter (20 ml) con ultrasonidos, el sólido se lavó en el filtro con éter/nhexano (1:3) (50 ml). El sólido obtenido se secó al vacío (0,05 mmHg, 50°C) proporcionando la tiourea benzoilada en forma de sólido de color beige (17,2 g, 99% rendimiento). Metóxido sódico preparado al momento (14,5 g, 38 mmol) se añadió una suspensión de la tiourea benzoilada (14,5 g, 38 mmol) en metanol (70 ml) y esta mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente se añadió agua (210 ml) y el precipitado sólido se recogió, se lavó el filtro con agua (100 ml) seguido de éter (100 ml), se secó al vacío (0,05 mmHg, 0°C) para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (8,5 g, 31% rendimiento), EM: $m/e = 274,1$ (M^+).

60

Siguiendo el método general del ejemplo 208 se prepararon los compuestos de los ejemplos de 209 a 214.

Ejemplo 209

65 *(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-tiourea*

Utilizando 4-terc-butil-2-metoxi-anilina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (79% rendimiento), EM: $m/e = 238,1$ (M^+).

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 210

(5-acetilamino-2-metoxi-fenil)-tiourea

- 5 Utilizando 3-amino-4-metoxiacetaniluro se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (69% rendimiento), EM: m/e = 240,3 (M+H⁺).

Ejemplo 211

10

Éster metílico del ácido 4-metoxi-3-tioureido-benzoico

- Utilizando éster metílico del ácido 3-amino-4-metoxi-benzoico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido tostado (78% rendimiento), EM: m/e = 240,0 (M⁺).

15

Ejemplo 212

(5-bromo-2-metoxi-fenil)-tiourea

20

- Utilizando 5-bromo-2-metoxi-anilina se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (88% rendimiento), EM: m/e = 260 (M⁺).

Ejemplo 213

2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenil-tiourea

- Utilizando 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-anilina se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido tostado (92% rendimiento), EM: m/e = 250,1 (M⁺).

30

Ejemplo 214

1-(4-metoxi-bifenil-3-il)-3-metil-tiourea

35

- Utilizando 4-metoxi-bifenil-3-ilamina y isotiocianato de N-metilo se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (96% rendimiento), EM: m/e = 273,2 (M+H⁺).

40

Ejemplo 215

(5-metoxi-bifenil-3-il)-tiourea

- 45 1-benzoil-3-(5-metoxi-bifenil-3-il)-tiourea (183 mg, 0,51 mmol) en metanol (5 ml) se trató con metóxido sódico (5,4 M en metanol, 0,14 ml) y el precipitado formado se filtró. Lavando con metanol se obtuvo el producto (115 mg, 88%) en forma de polvos de color blanco. EM: m/e = 258 (M⁺).

Ejemplo 216

1-benzoil-3-(5-metoxi-bifenil-3-il)-tiourea

- 55 5-metoxi-bifenil-3-ilamina (129 mg, 0,65 mmol) se disolvió en acetona (5 ml) y se trató lentamente con una solución de isotiocianato de benzoilo (0,096 ml, 0,71 mmol) en acetona (2 ml). Tras agitación a temperatura ambiente durante 18 h, el solvente se eliminó al vacío y el residuo cristalizó a partir de hexano. El producto (203 mg, 86%) es obtenido en forma de cristales incoloros. Punto de fusión 149°C.

Ejemplo 217

(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea

- 65 1-benzoil-3-(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea (8,0 g, 21 mmol), se suspendió en metanol (260 ml), se trató con 6 ml de metanolato sódico (5,4 M en metanol) y la mezcla se agitó hasta que se formó un precipitado blanco. La mezcla se concentra al vacío, los cristales se aíslan por filtración y se lava con metanol y hexano (5,0 g, 86%). EM: m/e = 268 (M⁺).

Ejemplo 218

1-benzoil-3-(2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenil)-tiourea

A una solución de 2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenilamina (4,6 g, 22 mmol) en acetona (140 ml) se añade una solución de isotiocianato de benzoilo (3,4 ml, 25 mmol) en acetona (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Tras la eliminación de los compuestos volátiles al vacío, el producto se aisló por cromatografía flash (sílice, eluyente acetato de etilo/nhexano 1:4, a continuación 1:2) en forma de sólido de color amarillo (8,0 g, 97%), EM: m/e = 272 (M⁺).

Ejemplo 219

(5-benciloxi-2-metoxi-fenil)-tiourea

Sintetizado a partir de 5-benciloxi-2-metoxi-anilina tal como se describe en el ejemplo 427 en un rendimiento total del 80%. Obtenido como cristales de color blanco. Punto de fusión 130°C (descomp.).

Ejemplo 220

(5-formil-2-metoxi-fenil)-tiourea

A una solución de 2-(4-metoxi-3-nitro-fenil-[1,3] dioxolano (13 g, 57,7 mmol) en MeOH (400 ml) se añadió catalizador Adams-Pt(O₂) (700 mg) y la mezcla se agitó enérgicamente en atmósfera de hidrógeno a 20°C hasta consumir 4 l de hidrógeno. El catalizador se filtró y el metanol se evaporó y se reemplazó con acetona (150 ml). Se añadió gota a gota isotiocianato de benzoilo (8,5 ml, 63,5 mmol) durante 15 min a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Tras enfriar el solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en SiO₂ (Malla 230-400 Merck) eluyendo con CH₂Cl₂ obteniendo un aceite de color amarillo (10 g). Este aceite se recogió en MeOH (150 ml) y se añadió metóxido sódico (3,7 g, 69 mmol) y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 h. Seguidamente el solvente se evaporó y el residuo se disolvió en THF (200 ml) y se añadió HCl 2N (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. se añadió EtOAc (200 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc/THF (1:1) (200 ml). El combinado de fases orgánicas se lavó con una solución satd. ac. de NaCl (2 x 200 ml), se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo sólido de suspendió en éter (200 ml) y se filtró, se lavó con éter (50 ml) y se secó al vacío (0,05 mm Hg, 50°C) para obtener el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (4,7 g, 39% rendimiento). EM: m/e = 210,1 (M⁺).

Ejemplo 221

2-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-[1.3]dioxolano

A una solución de 4-metoxi-3-nitro-benzaldehído (11,2 g, 61,8 mmol) en tolueno (300 ml) se añadió etilenglicol (5,2 ml, 92,7 mmol) y catalizador ácido Amberlist A15 resina (0,6 g). Esta mezcla se agitó enérgicamente a reflujo durante 16 h en un aparato Dean-Stark. Tras enfriar el catalizador de Amberlist resina se filtró y el filtrado se lavó con NaCl saturado acuoso (3 x 150 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de aceite de color naranja (14 g, 100% rendimiento), EM: m/e = 224,1 (M+H⁺).

Ejemplo 222

2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-anilina

A una solución de 4-metoxi-3-nitro-benzonitrilo (2,5 g, 1,4 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió azida sódica (1,3 g, 1,8 mmol) y clorhidrato de trietilamina (1,5 g, 1,8 mmol), y esta mezcla se agitó a 100°C durante 48 h se añadió agua (200 ml) y la mezcla se agitó, la fase acuosa se lavó con agua (2 x 30 ml). La fase orgánica se ajustó a pH 2 y el precipitado se filtró y se lavó con agua (100 ml) se secó al vacío (0,05 mm Hg, 60°C) proporcionando el tetrazolo bruto. Este material se disolvió directamente en MeOH (80 ml), se añadió Pd/C (10%) (250 mg) y la mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno a 20°C hasta que se recogió teóricamente la cantidad de hidrógeno (aprox. 880 ml). El catalizador se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (2,2 g, 82% rendimiento), EM: m/e = 191,1 (M⁺).

Ref. Synthesis 1998, p 910.

Ejemplo 223

1-yodo-3-metoxi-5-nitro-benceno

- 5 1-yodo-3,5-dinitrobenceno (1,8 g, 6,1 mmol) se disolvieron en metanol (12 ml) y se trataron con una solución de metóxido sódico en metanol (5,4 M, 1,2 ml). La mezcla se agitó a 65°C durante 52 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml). El combinado de fases orgánicas se extrajo con salmuera (100 ml), se secó y se concentró a sequedad. La cromatografía flash (sílice, eluyente acetato de etilo/ciclohexano 1:1) proporcionó el producto (1,7 g, 99%) en forma de sólido de color amarillo pálido.
- 10 EM: m/e = 279 (M⁺).

Ejemplo 224

5-metoxi-bifenil-3-il-amina

- 3-metoxi-5-nitro-bifenil (176 mg, 0,77 mmol) se hidrógeno en etanol (5 ml) utilizando paladio en carbón (10%, 17 mg) a presión atmosférica durante 2 h. El catalizador se filtró, el solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash (sílice, eluyente acetato de etilo/ciclohexano 1:1) proporcionó el producto (139 mg, 91%) en forma de aceite de color marrón. EM: m/e = 199 (M⁺).
- 20

Ejemplo 225

2-metoxi-5-morfolin-4-il-fenilamina

- 4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-morfolina (6 g) se hidrógeno en diclorometano (100 ml) y metanol (600 ml) utilizando paladio en carbón (10%, 600 mg) durante 12 horas. El catalizador se eliminó por filtración y la solución se concentró en vacío. La purificación por cromatografía flash (sílice, eluyente acetato de etilo/nhexano 1:1, a continuación) proporcionó el producto en forma de sólido de color blanco (4,6 g, 88%). EM: m/e = 209 (M+H⁺).
- 30

Ejemplo 226

4-(4-metoxi-3-nitro-fenil)-morfolina

- 4-bromo-2-nitroanisol (8,5 g, 38 mmol), morfolina (3,8 ml, 44 mmol) fosfato potásico (11 g, 51 mmol), 2-bifenil-diciclohexil-fosfina (960 mg, 2,7 mmol) y paladio(II)acetato (411 mg, 1,8 mmol) se disolvió en dimetoxietano (80 ml) y se agitó a 80°C durante 96 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de Dicalite. La cromatografía flash en sílice (eluyente diclorometano/metanol 99:1) proporcionando el producto en forma de sólido de color rojo (6,0 g, 69%). EM: m/e = 238 (M⁺).
- 40

Ejemplo 227

3-metoxi-5-nitro-bifenilo

- 1-yodo-3-metoxi-5-nitro-benceno (279 mg, 1 mmol), ácido fenilbórico (146 mg, 1,2 mmol), carbonato potásico (2M, 1,0 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(O) se disuelven en etanol (0,5 ml) y tolueno (10 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 24 h. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se destiló dos veces con tolueno. La cromatografía flash (sílice, eluyente dicloro-metano/ ciclohexano 1:2) proporcionó el producto (185 mg, 81%) en forma de sólido marrón claro. EM: M/e = 229 (M⁺).
- 50

Ejemplo 228

5-bromo-2-metoxi-anilina

- Una solución de 4-bromo-2-nitro-anisolo (7,7 g, 33,1 mmol), trietilamina (4,6 ml, 33,1 mmol) y catalizador Níquel Raney (4 g) e agitó enérgicamente en etanol (300 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h a 20°C. Tras este tiempo se absorbió una cantidad teórica de hidrógeno (2,5 l), el catalizador se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido (7 g, 104% rendimiento), EM: m/e = 201 (M⁺).
- 60

- 65 Compuestos intermedios para la preparación de aminas bencílicas

Ejemplo 229

4-clorometil-N-(4-hidroxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

5 N-(4-benciloxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-clorometil-benzamida (1,0 g, 2,0 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (10 ml) y se trataron a -78°C con yoduro de tetrabutilamonio (0,95 g, 2,6 mmol) y una solución de tricloruro bórico en CH_2Cl_2 (1M, 7,4 ml). Tras calentar a 0°C y agitando 2 h adicionales, se añadió hielo (2 g) y agua (10 ml) y metanol (2 ml) y las fases se separaron. Las fases acuosas se extrajeron dos veces con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. El
 10 combinado de fases orgánicas se secó con Na_2SO_4 y se concentró a sequedad. La cristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (18%), EM: m/e = 403 ($[\text{M}-\text{H}^+]$).

Ejemplo 230

15 *4-(1-bromo-etil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida*

Siguiendo el método general del ejemplo 1 se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (63%).
 EM: m/e = 478 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

Ejemplo 231

3-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

25 Siguiendo el método general del ejemplo 1 se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (59%). EM: m/e = 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 232

30

4-clorometil-3-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzo-tiazol-2-il)-benzamida

Siguiendo el método general del ejemplo 1 se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (99%). EM: m/e = 436 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

Ejemplo 233

4-cloro-3-clorometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida

40

Siguiendo el método general del ejemplo 1 se obtuvo el compuesto del título en una pureza del 75% (68%) y usarlo en los siguientes pasos sin necesidad de purificación. EM: m/e = 452 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45 Ejemplo 234

Ácido 4-[(2-metoxi-etil)-metil-sulfamoil]-benzoico

Ácido 4-cloro-sulfonil-benzoico (100 mg, 0,45 mmol) se disolvieron en (2-metoxi-etil)-metil-amina (1,0 g, 11,2 mmol) y se calentó a 50°C durante 18 h. La eliminación de los compuestos volátiles al vacío y la cromatografía flash (sílice, eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ 90:10:1:1) proporcionó el producto en forma de sólido de color blanco (65%). EM: m/e = 272 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

55

Compuestos intermedios para la preparación de aminas bencílicas por 2-oBn:

Ejemplo 235

4-benciloxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-amina

60

Utilizando 2-benciloxi-5-morfolin-4-il-fenil-tiourea siguiendo el método general del ejemplo 184 se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color blanco (69%). EM: m/e = 342 ($\text{M}+\text{H}^+$).

65

ES 2 299 504 T3

Ejemplo 236

N-(4-benciloxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-cloro-metil-benzamida

- 5 Siguiendo el método general del ejemplo 1 se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (81%). EM: m/e = 494 (M+H⁺).

Compuestos intermedios para la preparación de aminas bencílicas por cambios en la posición 7:

10

Ejemplo 237

4-metoxi-7-tiomorfolin-4-il-benzotiazol-2-il-amina

- 15 Utilizando 2-metoxi-5-tiomorfolin-4-il-fenil-tiourea siguiendo el método general del ejemplo 184 se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido de color marrón claro (31%). EM: m/e = 282 (M+H⁺).

Ejemplo 238

20

Éster metílico del ácido [4-metoxi-7-(2-metil-piridin-4-il)-benzotiazol-2-il]-carbámico

- 25 Utilizando el procedimiento general B se obtuvo el compuesto del título a partir de 4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il-amina y 2-metil-4-trimetilestananil-piridina en forma de sólido de color blanco (8%). EM: m/e = 329 (M⁺).

Ejemplo 239

30

4-metoxi-7-(2-metil-piridin-4-il)-benzotiazol-2-il-amina

- 35 El éster metílico del ácido [4-metoxi-7-(2-metil-piridin-4-il)-benzotiazol-2-il]-carbámico (100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en etilenglicol (3,0 ml) y se trató con hidróxido potásico (528 mg, 1,1 mmol) y se calentó a 100°C durante 6,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se neutralizó con HCl 1N y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se cambiaron y se lavó con agua y NaCl saturada acuosa. Las fases orgánicas se secaron y el solvente se eliminó al vacío. El producto se obtuvo en forma de sólido de color marrón claro (83%). EM: m/e = 272 (M+H⁺).

Ejemplo A

Formulación de comprimidos (Granulación húmeda)

45

Ítem Ingredientes		mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2	Lactosa anhidro DTG	125	105	30	150
3	Sta Rx 1500	6	6	6	30
4	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5	Estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Proceso de elaboración

65

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.

ES 2 299 504 T3

3. Pasar los gránulos a través del equipamiento molidor adecuado.

4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir con la prensa adecuada.

5 Ejemplo B

Formulación de cápsulas

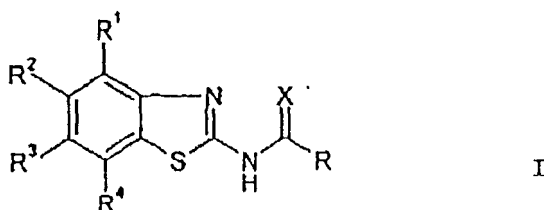
10	<u>Ítem Ingredientes</u>		<u>mg/comprimido</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
15	1	Compuesto de formula I	5	25	100	500
	2	Lactosa hidratada	159	123	148	---
20	3	Almidón de maíz	25	35	40	70
	4	Talco	10	15	10	25
	5	Estearato magnésico	1	2	2	5
25		Total	200	200	300	600

Proceso de elaboración

- 30
1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
 2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
 3. Envasar en las cápsulas apropiadas.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula general



caracterizado porque

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , benciloxilo, cicloalquiloxilo, halógeno, hidroxilo o trifluórmetil-oxilo;

R^2, R^3 son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , halógeno, $-C(O)OH$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -halógeno-alquilo C_{1-6} , $-CH(OH)$ -halógeno-alquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-OH$,

o es fenilo, que está opcionalmente unido al grupo benzo mediante el enlazador $-(O)_m-(CH_2)_n$ y está opcionalmente sustituido por $N(R^5)(R^6)$, halógeno, alcoxilo o nitro,

o es 2,3-dihidro-1H-indolilo, azepan-1-ilo, [1,4] oxazepan-4-ilo, o es un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, que puede estar unido al grupo benzo mediante el enlazador $-(O)_m-(CH_2)_n$ o $-N=C(CH_3)-$ y está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^7 en donde R^7 está definido más adelante;

R es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, nitro, $-C(O)H$, $-C(O)OH$ o por los siguientes grupos:

$-(CH_2)_n-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_o$ -alcoxi C_{1-6} ,

$-(CH_2)_nO$ -halógeno-alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_nO-(CH_2)_{n+1}O$ -alquilo C_{1-6} ,

$-S(O)_2-N(R^5)-(CH_2)_nO$ -alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-OR^5$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -alcoxi C_{1-6} ,

$-(CH_2)_nN[(CH_2)_o$ -alcoxi $C_{1-6}]_2$,

$-(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$,

$-(CH_2)_nN[S(O)_2CH_3]_2$,

$-(CH_2)_nN[R^5][S(O)_2CH_3]$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_oNR^5R^6$,

$-(CH_2)_nN(R^5)$ -alqueno C_{1-6} ,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -cicloalquilo,

$-(CH_2)_nN(R^5)-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} ,

$-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-N(R^5)(R^6)$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-S$ -alquilo C_{1-6} ,

$-S(O)_2-N(R^5)(R^6)$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-S(O)_2CH_3$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -fenilo,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-OH$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-CH(OH)-CF_3$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-CF_3$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-O-CH(OH)-C_6H_3(OCH_3)_2$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-O-C(O)-C_6H_3(OCH_3)_2$,

$-N(R^5)-C(O)$ -morfolina,

$-N(R^5)-C(O)-N(R^5)$ -fenilo, sustituido por alcoxi C_{1-6} ,

$-S(O)_2$ -morfolino,

o es fenilo, que está opcionalmente sustituido por un heterociclo $-(CR^5R^6)_n$ - aromático o no aromático de cinco a siete miembros, y en donde el heterociclo puede estar sustituido además por hidroxilo, $-N(R^5)(R^6)$, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , o por

un $-(CH_2)_nN(R^5)(CH_2)_o$ -heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros y en donde el heterociclo puede estar sustituido además por hidroxilo, $-N(R^5)(R^6)$ o alquilo C_{1-6} , o

X es O o S;

R^5 , R^6 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^7 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -bencilo, $-C(O)-O$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_5NR^5R^6$, piridinilo, opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , o es $-CH_2N(R^5)-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-NH-C(fenil)_3$, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ;

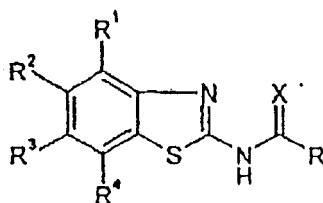
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 0 ó 1;

o es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y a sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, las deficiencias respiratorias, la depresión, el asma, las respuestas alérgicas, la hipoxia, la isquemia, la apoplejía, el abuso de sustancias o la epilepsia.

2. El uso de un compuesto de fórmula general



I

según la reivindicación 1, en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, hidroxilo o trifluórmetiloxi;

R^2 , R^3 son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)-OH$, o es fenilo, que está opcionalmente unido al grupo benzo mediante el enlazador $-(O)_m-(CH_2)_n$ - y está opcionalmente sustituido por $N(R^5)(R^6)$, halógeno, alcoxi o nitro, o es

un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, que puede estar unido al grupo benzo mediante el enlazador $-(O)_m-(CH_2)_n$ y está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -bencilo o $-NR^5R^6$;

R es

5 (a) fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, $-C(O)OH$ o por los siguientes grupos:

$-(CH_2)_n$ hal,

10 $-(CH_2)_nOH$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -alcoxi C_{1-6} ,

$-(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$,

15 $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_oNR^5R^6$,

$-(CH_2)_nN(R^5)$ -alquenilo C_{2-6} ,

20 $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -cicloalquilo,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_oS$ -alquilo C_{1-6} ,

$-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

25 $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -fenilo,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -OH,

30 $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -O-CH(OH)- $C_6H_3(OCH_3)_2$,

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o$ -O-C(O)- $C_6H_3(OCH_3)_2$,

$-S(O)_2$ -morfolino,

35 o es fenilo, que está opcionalmente sustituido por un $-(CH_2)_n$ -heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, y en donde el heterociclo puede estar sustituido además por hidroxilo, $-N(R^5)(R^6)$ o alquilo C_{1-6} , o por un $-(CH_2)_nN(R^5)(CH_2)_o$ -heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros y en donde el heterociclo puede estar sustituido además por hidroxilo, $N-R^5)(R^6)$ o alquilo C_{1-6} ,

40 X es O o S;

R^5 , R^6 son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

45 m es 0 ó 1;

o es 0, 1, 2, 3 ó 4;

50 y a sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, las deficiencias respiratorias, la depresión, el asma, las respuestas alérgicas, la hipoxia, la isquemia, la apoplejía, el abuso de sustancias o la epilepsia.

55 3. El uso de un compuesto de fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^1 es metoxi, X es oxígeno y R^3 es hidrógeno.

4. El uso de compuestos de conformidad con la reivindicación 3, **caracterizado** porque R es fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno, CF_3 , $-CH_2OH$, $-CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2NHCH_2$ -piridinilo, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_2CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2SCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ o $CH_2N(CH_3)C(O)OCH_3$.

5. El uso de compuestos de conformidad con la reivindicación 4, **caracterizado** porque los compuestos son:

65 4-hidroximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-flúor-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

ES 2 299 504 T3

Éster metílico del ácido 2-(4-flúor-benzoilamino)-4-metoxi-benzotiazol-7-carboxílico,

4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[[piridin-4-il-metil]-amino]-metil]-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[[piridin-3-il-metil]-amino]-metil]-benzamida,

4-aminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(2-metil-sulfanil-etilamino)-metil]-benzamida,

4-[[2-metoxi-etil]-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-[7-(2-amino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-flúor-benzamida,

4-flúor-N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida,

4-flúor-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-flúor-N-{4-metoxi-7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida,

4-[[2-metoxi-etil]-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[[2-metoxi-etil]-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[[2-metoxi-etil]-metil-amino]-metil]-N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-trifluórmetil-benzamida,

4-flúor-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-cloro-3-[[etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metil-aminometil-benzamida,

4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metilaminometil-benzamida,

4-cloro-3-[[2-metoxi-etil]-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-cloro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

3-[[2-metoxi-etil]-metil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-etoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metil-aminometil-benzamida,

4-(2-dimetilamino-etilsulfanilmetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[[2-etoxi-etil]-etil-amino]-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[[2-etoxi-etil]-metil-amino]-metil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-(2-metoxi-etoximetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-tiomorfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida, y

Éster metílico del ácido [4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-bencil]-metil-carbámico.

6. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, **caracterizado** porque R es fenilo, sustituido por un $-(CH_2)_n$ heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

7. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, **caracterizado** porque los compuestos son:

4-imidazol-1-il-metil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-(4-hidroxi-piperidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[1,4]diazepan-1-il-metil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-(3(S)-dimetilamino-pirrolidin-1-il-metil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

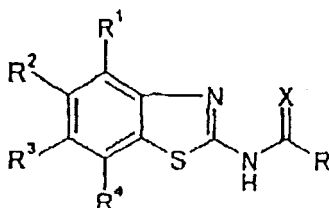
N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(2-metil-imidazol-1-il-metil)-benzamida, y

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-benzamida.

8. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^4 es un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

9. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 8, **caracterizado** porque el heterociclo es morfina o piperazina.

10. Nuevos compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 1



I-A

caracterizado porque

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , benciloxi, cicloalquiloxi, halógeno, hidroxi o trifluórmetiloxi;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , halógeno, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -halógeno-alquilo C_{1-6} , $-CH(OH)$ -halógeno-alquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , $-NHC(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-OH$,

o es fenilo, que está opcionalmente unido al grupo benzo mediante el enlazador $-(O)_m-(CH_2)_n-$ y está opcionalmente sustituido por $N(R^5)(R^6)$, halógeno, o nitro,

o es 2,3-dihidro-1H-indolilo, azepan-1-ilo, [1,4] oxazepan-4-ilo, o es un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, que puede estar unido al grupo benzo mediante el enlazador $-(O)_m-(CH_2)_n$ o $-N=C(CH_3)-$ y está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^7 en donde R^7 está definido posteriormente;

con la condición de que R^1 , R^3 y R^4 no sean hidrógeno al mismo tiempo;

ES 2 299 504 T3

R' es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido por halógeno-alquilo C₁₋₆, -C(O)H, -C(O)OH o por los siguientes grupos:

-(CH₂)_n-C(O)-N(R⁵)-(CH₂)_o-alcoxi C₁₋₆,

-(CH₂)_nO-halógeno-alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_nO-(CH₂)_{n+1}-O-alquilo C₁₋₆,

-S(O)₂-N(R⁵)-(CH₂)_n-O-alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_n-OR⁵, excepto OCH₃ y OH,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-alcoxi C₁₋₆,

-(CH₂)_nN[(CH₂)_o-alcoxi C₁₋₆]₂,

-(CH₂)_nN[S(O)₂CH₃]₂,

-(CH₂)_nN[R⁵][S(O)₂CH₃],

-(CH₂)_nN(R⁵)-alquenilo C₁₋₆,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-cicloalquilo,

-(CH₂)_nN(R⁵)-C(O)O-alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-S-alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_nN(R⁵)-S(O)₂CH₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-fenilo,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-OH,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CH(OH)-CF₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CF₃,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-CH(OH)-C₆H₃(OCH₃)₂,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-C(O)-C₆H₃(OCH₃)₂,

-N(R⁵)-C(O)-morfolina,

-N(R⁵)-C(O)-N(R⁵)-fenilo, sustituido por alcoxi C₁₋₆,

-S(O)₂-morfolina,

o es fenilo, que está opcionalmente sustituido por un -(CR⁵R⁶)_n-heterociclo aromático o no aromático de cinco a siete miembros, y en donde el heterociclo puede estar sustituido además por hidroxilo, -N(R⁵)(R⁶), o alquilo C₁₋₆,

X es O o S;

R⁵, R⁶ son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R⁷ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)O-bencilo, -C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nNR⁵R⁶, piridinilo, opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, o es -CH₂N(R⁵)-C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NH-C(fenil)₃, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆;

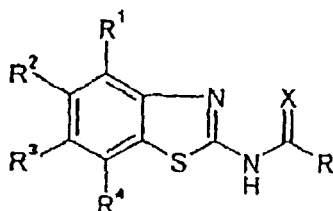
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 0 ó 1;

o es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Nuevos compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 10



I-A

15 **caracterizado** porque

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, hidroxilo o trifluorometiloxi;

R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-OH, o es fenilo, que está opcionalmente unido al grupo benzo mediante el enlazador -(O)_m-(CH₂)_n- y está opcionalmente sustituido por N(R⁵)(R⁶), halógeno, o nitro, o es

un heterociclo aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros, que puede estar unido al grupo benzo mediante el enlazador -(O)_m-(CH₂)_n y está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, -C(O)O-bencilo o -NR⁵R⁶;

R' es

(a) fenilo, opcionalmente sustituido por -C(O)H, o por los siguientes grupos:

-(CH₂)_nOH, excepto OH,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-alcoxi C₁₋₆,

-(CH₂)_nN(R⁵)-alqueno C₁₋₆,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-cicloalquilo,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-S-alquilo C₁₋₆,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-fenilo,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-OH,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CH(OH)-C₆H₃(OCH₃)₂,

-(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-C(O)-C₆H₃(OCH₃)₂,

-S-(O)₂-morfolino

o es fenilo, que está opcionalmente sustituido por un -(CH₂)_n-heterociclo aromático o no aromático de cinco a siete miembros, y en donde el heterociclo puede estar sustituido además por hidroxilo, -N(R⁵)(R⁶) o alquilo C₁₋₆,

X es O o S;

R⁵, R⁶ son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

m es 0 ó 1;

o es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y a sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 11, **caracterizados** porque R¹ es metoxi, X es oxígeno y R³ es hidrógeno.

ES 2 299 504 T3

13. Compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizados** porque R' es fenilo, opcionalmente sustituido por -CH₂OH, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NCH₂CH₂OH, -CH₂NHCH₂-piridinilo, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₂CH₂SCH₃, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂SCH₃, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂SCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂OCH₃ o CH₂N(CH₃)C(O)OCH₃.

14. Compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 13, **caracterizados** porque los compuestos son:

4-hidroximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-{[(piridin-4-ilmetil)-amino]-metil}-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-{[(piridin-3-ilmetil)-amino]-metil}-benzamida,

4-aminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-4-[(2-metilsulfanil-etilamino)-metil]-benzamida,

4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-[7-(2-amino-tiazol-4-il)-4-metoxi-benzotiazol-2-il]-4-flúor-benzamida,

4-flúor-N-{4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-benzamida,

4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-trifluormetil-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-cloro-3-{[etil-2-metoxi-etil)-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metilaminometil-benzamida,

4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-metilaminometil-benzamida,

4-cloro-3-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-cloro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

3-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[(2-etoxi-etilamino)-metil]-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-metilaminometil-benzamida,

4-(2-dimetilamino-etilsulfanilmetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-{[(2-etoxi-etil)-etil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-{[(2-etoxi-etil)-metil-amino]-metil}-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-(2-metoxi-etoximetil)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-(4-metoxi-7-tiomorfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-benzamida y

Éster metílico del ácido [4-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-ilcarbamoyl)-bencil]-metil-carbámico.

15. Compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizados** porque R' es fenilo, sustituido con un $-(CR^5R^6)_n$ -heterociclo aromático o no aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituidos.

16. Compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 15, **caracterizados** porque los compuestos son:

4-imidazol-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-(4-hidroxipiperidin-1-ilmetil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-[1,4]-diazepan-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

4-(3(S)-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-N-(4-metoxi-7-fenil-benzotiazol-2-il)-benzamida,

N-{4-metoxi-7-[2-(6-metilpiridin-3-il)-tiazol-4-il]-benzotiazol-2-il}-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

N-(4-metoxi-7-tiofen-2-il-benzotiazol-2-il)-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

N-[4-metoxi-7-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-4-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

4-cloro-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-3-pirrolidin-1-il-metil-benzamida,

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(2-metilimidazol-1-il-metil)-benzamida, y

N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-benzotiazol-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-benzamida.

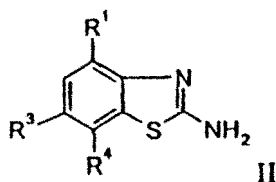
17. Compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 10, **caracterizados** porque R⁴ es un heterociclo no aromático o aromático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

18. Compuestos de fórmula IA de conformidad con la reivindicación 17, **caracterizado** porque el heterociclo no aromático o aromático es morfolina o piperazina.

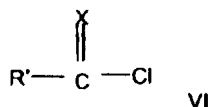
19. Un medicamento que contiene uno o más compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones 10-18 y excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, las deficiencias respiratorias, la depresión, el asma, las repuestas alérgicas, la hipoxia, la isquemia, la apoplejía, el abuso de sustancias o la epilepsia.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmulas I y I-A de conformidad con las reivindicaciones 10-18, **caracterizado** porque comprende

hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para obtener un compuesto de fórmula I-A, en donde R¹, R³ y R⁴, R' y X tienen los significados definidos antes, o modificar uno o más sustituyentes R¹, R³, R⁴ o R' dentro de las definiciones indicadas anteriormente, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácido farmacéuticamente aceptables.

ES 2 299 504 T3

21. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 10-18 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, las deficiencias respiratorias, la depresión, el asma, las respuestas alérgicas, la hipoxia, la isquemia, la apoplejía, el abuso de sustancias o la epilepsia.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65