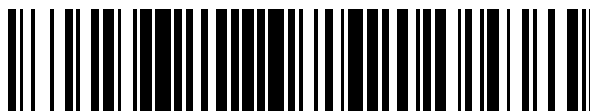


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 052**

51 Int. Cl.:
C07D 277/66 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03715569 .4**
96 Fecha de presentación: **28.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1496053**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

54 Título: **Agonistas del receptor opioide kappa que comprende un derivado de 2-fenilbenzotiazolina**

30 Prioridad:
29.03.2002 JP 2002097500

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP

72 Inventor/es:
TOKAI, MAKI;
HONDA, TAKAHIRO;
NIWA, MASASHI;
OSUMI, YAEKO;
FUJIMURA, K. y
KOHNO, SHIN-ICHI

74 Agente/Representante:
GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

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).

ES 2 390 052 T3

DESCRIPCIÓN

Agonista del receptor opioide kappa que comprende un derivado de 2-fenilbenzotiazolina.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de 2-fenilbenzotiazolina específicos o sales de los mismos que son agonistas del receptor opioide κ . Los agonistas del receptor opioide κ de la presente invención son particularmente útiles como agentes terapéuticos para el dolor y el prurito.

Técnica antecedente

- 10 El dolor desempeña un papel fisiológicamente importante como reacción de advertencia para un peligro conocido. Por otro lado, el dolor también es una causa significativa para una menor calidad de vida (CDV) de los pacientes. El dolor que acompaña a casi todas las enfermedades tipificadas como enfermedades reumáticas es una de las causas de disfunción. Por consiguiente, es médicamente muy importante controlar el dolor (Experimental Medicine, 18 (17), 2332-2337 (2000) y J. Pharm. Soc., 120 (12), 1291-1307 (2000)).

- 15 Los analgésicos narcóticos tales como morfina y analgésicos no narcóticos tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), indometacina y diclofenaco sódico, actualmente se usan ampliamente como fármacos que controlan el dolor.

- 20 Sin embargo, aunque los analgésicos narcóticos tienen potentes acciones analgésicas, tienen efectos secundarios tales como dependencia del fármaco y, como consecuencia, su uso está estrictamente limitado. Por otro lado, los AINE son muy útiles como agentes terapéuticos para el dolor derivado de la síntesis de mediadores inflamatorios tales como prostaglandina, pero no tienen potentes acciones analgésicas a diferencia de los analgésicos narcóticos.

- En los últimos años, los receptores μ (mu), κ (kappa) y δ (delta) se han propuesto como subtipos de los receptores opioides y se ha aclarado que los efectos secundarios tales como dependencia del fármaco de la morfina se muestran mediante el receptor opioide μ . Además, se ha descubierto que las acciones analgésicas se muestran mediante cualquiera del receptor opioide μ , el receptor opioide κ y el receptor opioide δ .

- 25 Estos descubrimientos sugieren una posibilidad de que los fármacos que actúan de forma selectiva sobre el receptor opioide κ y el receptor opioide δ pueden ser analgésicos que resuelven problemas de fármacos que actúan sobre el receptor opioide μ .

- 30 Los compuestos que se ha descrito que sirven como fármacos que actúan de forma selectiva sobre el receptor opioide κ son compuestos que tienen un esqueleto de amida fenilacética representados mediante U50488H, compuestos que tienen un esqueleto de benzodiazepina representados mediante Thifudom, compuestos que tienen un esqueleto de fenotiazina representados por Apadoline, compuestos que tienen un esqueleto de 4,5-epoximorfinano representados mediante TRK-820 ("All of opioide", publicado por Mikusu Co., Ltd., p. 222-229 (1999)).

- 35 Se sabe que el dolor se debilita mediante activación del receptor opioide κ , y se describió que un agonista del receptor opioide κ es útil como analgésico ("All of opioide", publicado por Mikusu Co., Ltd., p. 25-36 (1999)). Además, también se describió que el agonista del receptor opioide κ tiene una acción antiprurítica (WO 98/23290).

- 40 Por otro lado, las publicaciones de patente japonesa abiertas a inspección pública No. 46079/1983, 67276/1984, 139679/1985 y 221679/1987 describieron que los derivados de 2-fenilbenzotiazolina tienen acciones de antagonismo de calcio y agregación de plaquetas y son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, trombosis, angina y arritmia.

- H. VANEGAS et al. (PAIN vol. 85, 2000, páginas 9-18) describen los efectos analgésicos de diferentes tipos de antagonistas de calcio de diversas clases químicas.

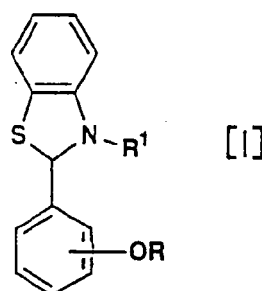
- 45 Sin embargo, las acciones de estos derivados de 2-fenilbenzotiazolina sobre el receptor opioide κ no se conocen, mucho menos es imposible en absoluto presumir qué derivados de la misma actúan como agonistas o antagonistas. Sus acciones analgésicas y acciones antipruríticas tampoco se han descrito en absoluto.

Es un tema muy interesante descubrir nuevas acciones farmacológicas de los derivados de 2-fenilbenzotiazolina conocidos, que son útiles como productos farmacéuticos y, además, sintetizar nuevos derivados de 2-fenilbenzotiazolina, que son sus análogos, y descubrir acciones farmacológicas de los mismos.

Descripción de la invención

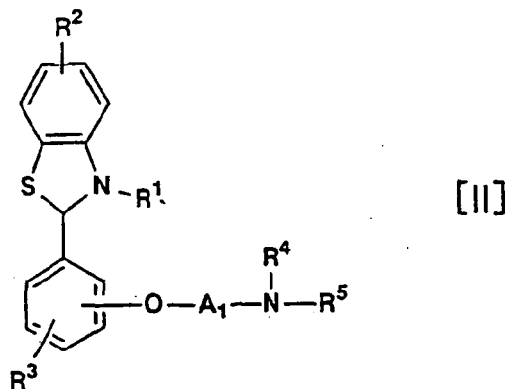
Realizando un estudio exhaustivo para descubrir nuevas acciones farmacológicas de los derivados de 2-fenilbenzotiazolina, los inventores de la presente invención descubrieron que los derivados de 2-fenilbenzotiazolina específicos tienen excelentes acciones agonistas sobre un receptor opioide κ humano y son útiles como agentes terapéuticos para el dolor y el prurito. Por lo tanto, los inventores de la presente invención prepararon muchos nuevos derivados de 2-fenilbenzotiazolina en los que diversos nuevos sustituyentes tales como hidroxilo, alcoxi y -A₂-R⁶ fueron presentados a un átomo de nitrógeno de un grupo aminoalquileo y descubrieron que estos derivados también tienen las acciones de agonista del receptor opioide κ . De este modo, se ha conseguido la presente invención.

Por razones ilustrativas, ésta se refiere a agonistas del receptor opioide κ que comprenden compuestos que tienen la estructura química representada mediante la fórmula general [I] como un esqueleto básico o sales de los mismos. Para mostrar acciones agonistas del receptor opioide κ , es importante tener un grupo alquilo que tenga un grupo amino como sustituyente en un grupo fenilo de 2-fenilbenzotiazolina y tener un grupo acilo en un átomo de nitrógeno de 2-fenilbenzotiazolina.



[en la que R es alquilo que tiene el grupo amino como sustituyente; y R¹ es acilo.]

Más específicamente, por razones ilustrativas ésta se refiere a agonistas del receptor opioide κ que comprenden compuestos representados mediante la fórmula general [II] o sales de los mismos.



[en la que R¹ es acilo;

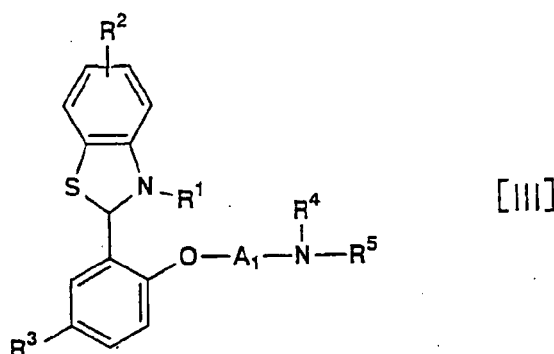
R² y R³, iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, hidroxilo o ésteres de los mismos, alcoxi, ariloxi, carboxilo o ésteres de los mismos, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, amino, alquilamino, arilamino, ciano o nitro, en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilamino o arilamino pueden sustituirse por halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi, ariloxi, carboxilo o un éster de los mismos, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, amino, alquilamino, arilamino, ciano o nitro;

R⁴ y R⁵, iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, hidroxilo o ésteres de los mismos, alcoxi, ariloxi o acilo, en la que el alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi o acilo pueden sustituirse por halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi, ariloxi, carboxilo o un éster de los mismos, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, amino, alquilamino, arilamino, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro o un heterociclo, y además el alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilamino, arilamino, alquiltio, ariltio o heterociclo puede sustituirse por arilo, hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi, ariloxi, alcoxialcoxi o carboxilo o un éster de los mismos;

R^4 y R^5 pueden enlazarse entre sí para formar un heterociclo, el heterociclo puede sustituirse por halógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi, ariloxi o carboxilo o un éster de los mismos, y además el alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi o ariloxi puede sustituirse por arilo, hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi, ariloxi, alcoxialcoxi o carboxilo o un éster de los mismos; y

5 A_1 es alquileno.]

La presente invención se refiere a compuestos representados mediante la fórmula general [III] que son nuevos compuestos y que son desconocidos en la bibliografía entre los compuestos representados mediante las fórmulas generales [I] y [II].



10 [en las que R^1 es acilo:

R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo, en el que el alquilo puede sustituirse por halógeno;

R^3 es halógeno o alcoxi;

R^4 es alquilo o cicloalquilo, en el que el alquilo puede sustituirse por cicloalquilo, arilo, hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi;

15 R^4 y R^5 pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de pirrolidina sustituido por hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o alcoxialquilo;

R^5 es hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o $-A_2-R^6$;

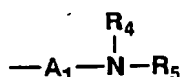
R^6 es hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, mercapto o alquiltio; y

A_1 y A_2 , iguales o diferentes, son alquileno.

20 Siempre que, cuando R^4 y R^5 están enlazados entre sí para formar el anillo de pirrolidina sustituido por hidroxilo o el éster del mismo, R^2 sea halógeno, cuando R^4 y R^5 están enlazados entre sí para formar el anillo de pirrolidina sustituido por alcoxialquilo, R^2 sea hidrógeno, cuando R^6 es hidroxilo o el éster del mismo, R^4 sea isopropilo.]

Los grupos respectivos definidos anteriormente se describen en detalle a continuación.

25 El alquilo que tiene el grupo amino como sustituyente es alquilo que tiene un grupo amino sustituido o sin sustituir como sustituyente y es un grupo representado mediante la siguiente fórmula general [II].



El alquilo es alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo o n-hexilo.

30 El acilo es una estructura parcial tal como hidrocarbonilo, alquilcarbonilo o arilcarbonilo de ácidos carboxílicos sustituidos o sin sustituir y es acilo que tiene de uno a 12 átomos de carbono tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutiril valerilo, isovalerilo, pivaloilo, monocloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo o benzoilo.

El halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

El ciclo alquilo es cicloalquilo cíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

El arilo es un grupo hidrocarburo aromático monocíclico tal como fenilo, tolilo, xililo o mesitilo y un grupo hidrocarburo aromático de anillo condensado tal como indenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo o pirenilo.

- 5 El alcoxi es alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi o n-hexiloxi.

El heterociclo es una pirrolidina.

- 10 El alquilenos es alquilenos de cadena lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono tal como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, etilmetileno, propilmetileno, isopropilmetileno, butilmetileno, isobutilmetileno, s-butilmetileno, terc-butilmetileno, dimetiletileno, etiletileno, propiletileno, isopropiletileno o metiltrimetileno.

- 15 Los compuestos representados mediante la fórmula general [I], más específicamente los compuestos representados mediante la fórmula general [II] se denominan en lo sucesivo en este documento como "los presentes compuestos" siempre que no haya ninguna condición. La presente invención, sin embargo, se refiere a los compuestos de fórmula [III].

El éster de hidroxilo es un éster con un ácido alquilcarboxílico, un ácido arilcarboxílico o similares. Los ejemplos de ácidos alquilcarboxílicos son ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido 2,2-dimetilpropanoico y similares, y los ejemplos de ácidos arilcarboxílicos son ácido benzoico, ácido toluico y similares.

- 20 El hidroxilo o un átomo de nitrógeno del heterociclo pueden estar protegidos con un grupo protector en los presentes compuestos.

- 25 El grupo protector de hidroxilo es un grupo protector que se usa ampliamente como grupo protector de hidroxilo tal como alquilo sustituido o sin sustituir tal como benciloximetilo, alilo, bencilo, p-metoxibencilo, tritilo, tetrahidropirranilo o tetrahidrofuranilo; éster sustituido o sin sustituir tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o p-metoxibenciloxicarbonilo; o sililo saturado o insaturado tal como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo o terc-butildifenilsililo.

- 30 El grupo protector del átomo de nitrógeno del heterociclo es un grupo protector que se usa ampliamente como grupo protector del átomo de nitrógeno del heterociclo tal como alquilo sustituido o sin sustituir tal como alilo, bencilo, tritilo, (4-metoxifenil)difenilmetilo o difenilmetilo; acilo sustituido o sin sustituir tal como formilo, acetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, picolinoilo o benzoilo; éster tal como metoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo o fenoxicarbonilo; o sulfonilo sustituido o sin sustituir tal como metanosulfonilo, bencenosulfonilo, toluenosulfonilo o 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo.

- 35 Las "sales" en la presente invención pueden ser cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables y se ejemplifican mediante sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, sales con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido láctico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, sales con un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio, sales con un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio, y sales cuaternarias con amonio, yoduro de metilo o similares.

- 40 Cuando hay isómeros geométricos o isómeros ópticos en los presentes compuestos, estos isómeros también se incluyen en el alcance de la presente invención.

Además, los presentes compuestos pueden estar en forma de hidratos o solvatos.

Los agonistas del receptor opioide κ que comprenden compuestos o sales de los mismos en los que los grupos respectivos definidos mediante la fórmula general [III] son los siguientes grupos de acuerdo con la invención:

- 45 R^1 es acilo,
 R^2 es hidrógeno, halógeno o alquilo, en el que el alquilo puede sustituirse por halógeno,
 R^3 es halógeno o alcoxi,
 R^4 es alquilo o cicloalquilo, en el que el alquilo puede sustituirse por cicloalquilo, arilo, hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi,
50 R^4 y R^5 pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de pirrolidina en el que el anillo de pirrolidina puede sustituirse por hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o alcoxi-alquilo

R⁵ es hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi, y

A₁ es alquileo.

Los agonistas del receptor opioide κ que comprenden compuestos o sales de los mismos en los que los grupos respectivos definidos mediante la fórmula general [III] son los siguientes grupos,

5 R¹ es acilo,

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo, en el que el alquilo puede sustituirse por halógeno,

R³ es halógeno o alcoxi,

R⁴ es alquilo o cicloalquilo, en el que el alquilo puede sustituirse por cicloalquilo, arilo, hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi,

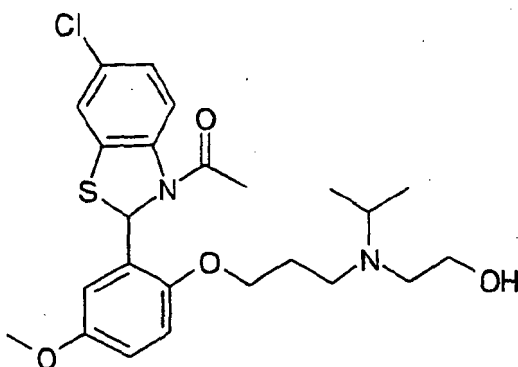
10 R⁴ y R⁵ pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de pirrolidina, en el que el anillo de pirrolidina puede sustituirse por hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi,

R⁵ es hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi,

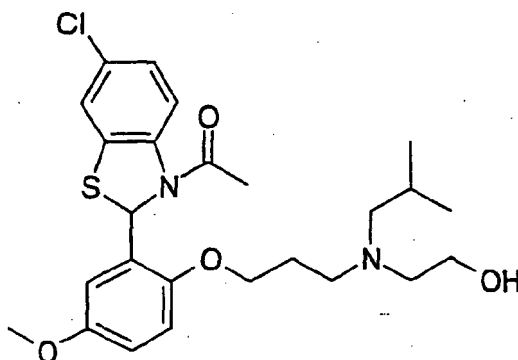
A₁ es alquileo.

15 Los ejemplos específicos particularmente preferidos en la presente invención son agonistas del receptor opioide κ que comprenden los siguientes compuestos y sales de los mismos.

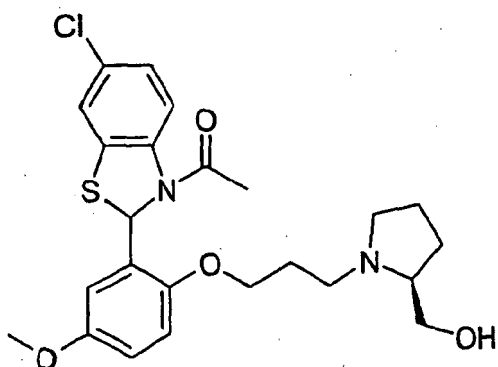
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



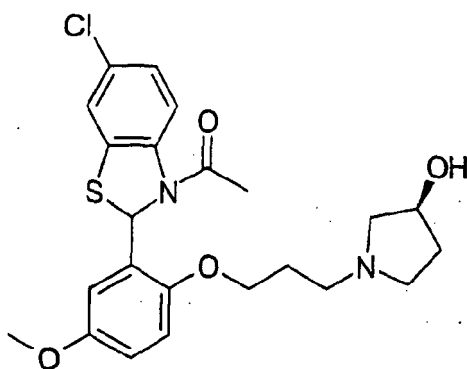
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-(2-metilpropil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



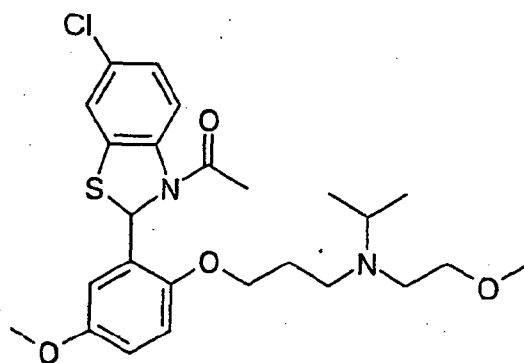
20 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-hidroximetilazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-((3S)-hidroxiazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

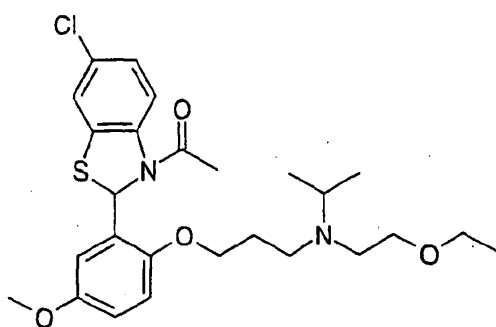


3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

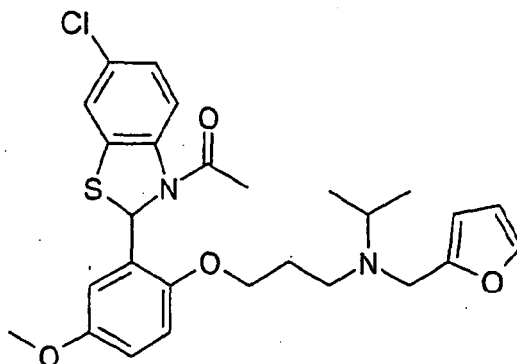


5

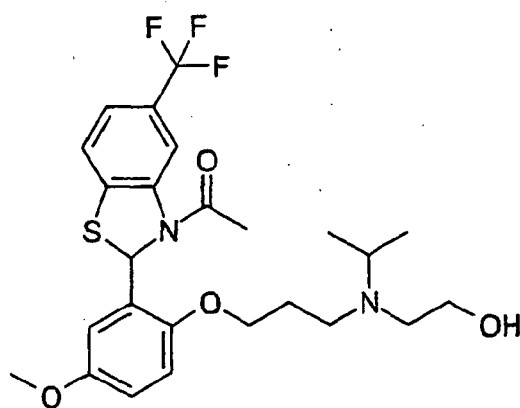
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



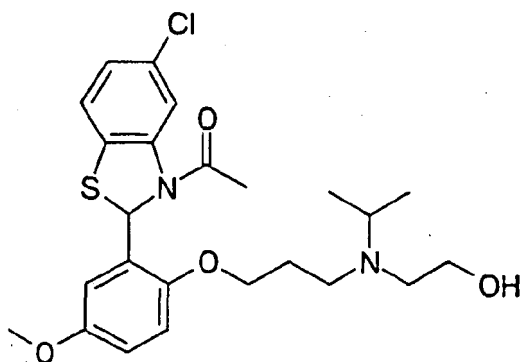
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(furan-2-ilmetil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



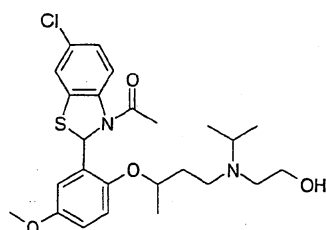
3-Acetil-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-5-trifluorometilbenzotiazolina



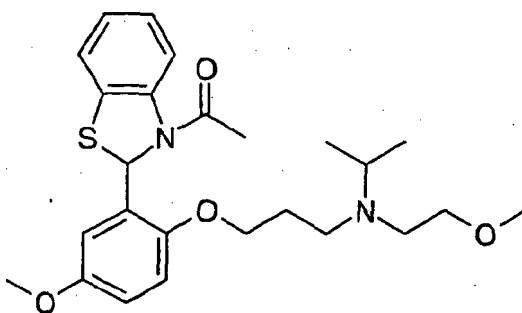
5 3-Acetil-5-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



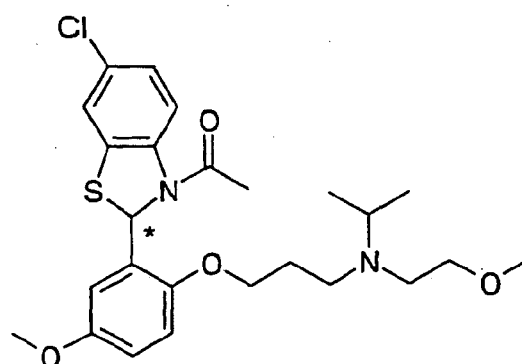
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-1-metilpropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



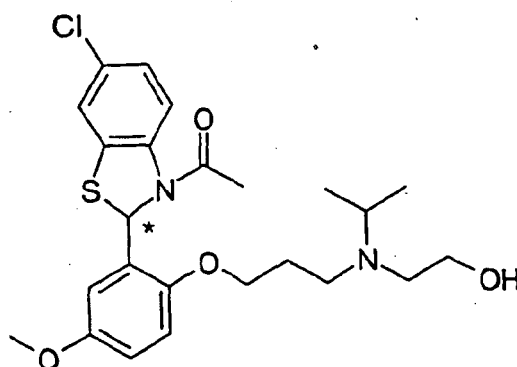
3-Acetil-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

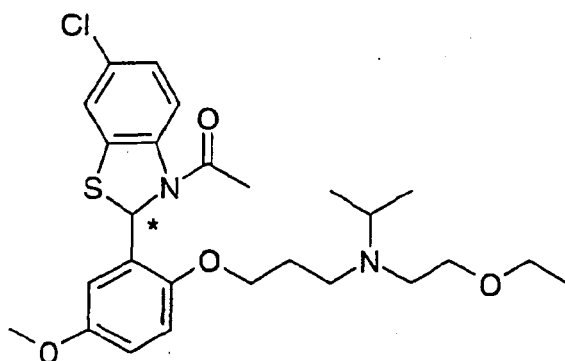


(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

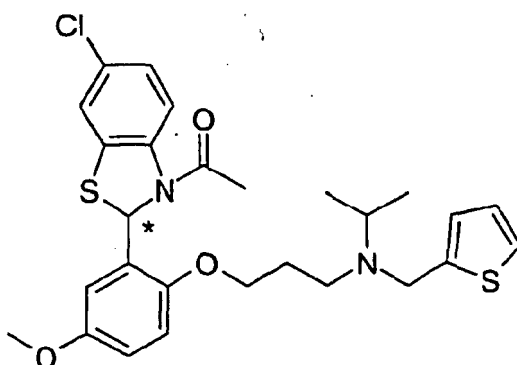


5

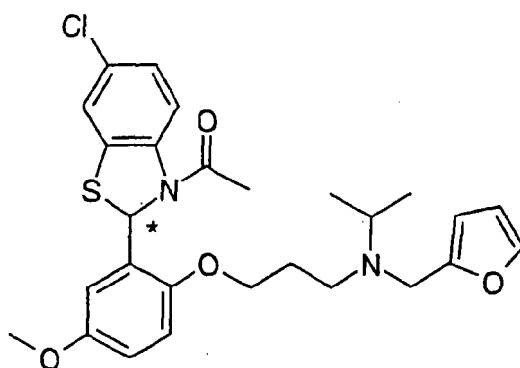
(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



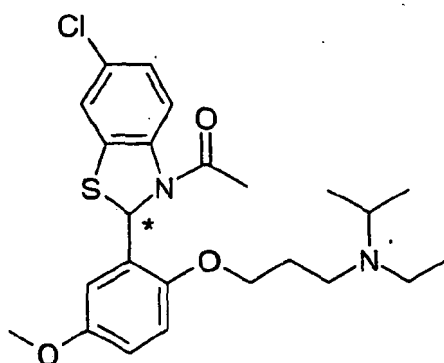
(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



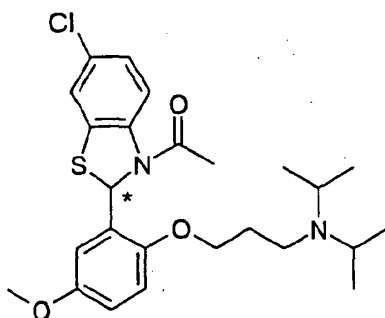
(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(furan-2-ilmetil)-N-isopropil-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



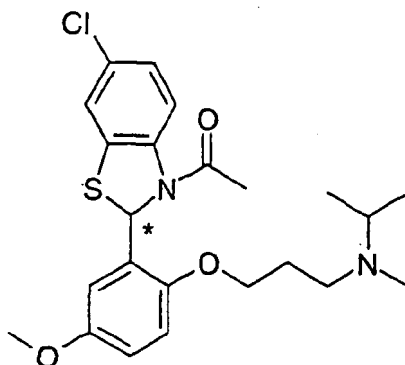
5 (+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-etil-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



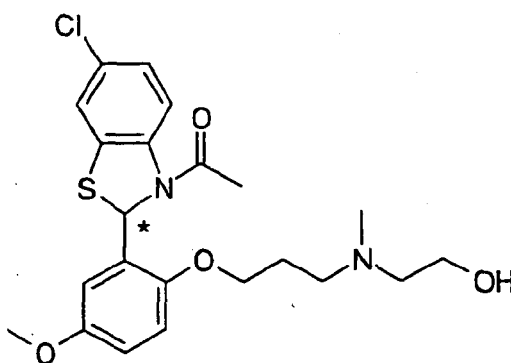
(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N,N-diisopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



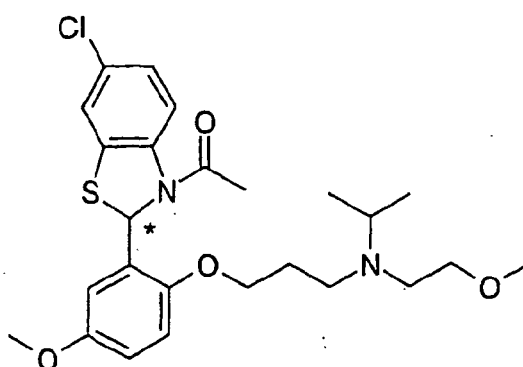
(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-metilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



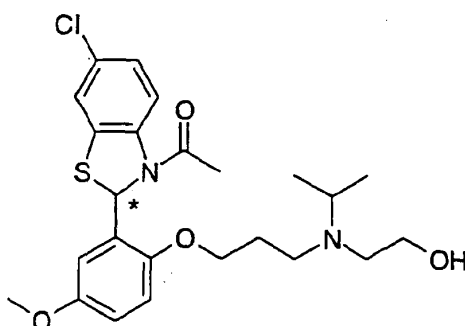
(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



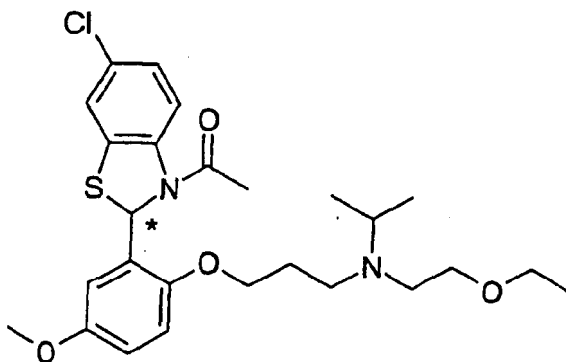
5 (-)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



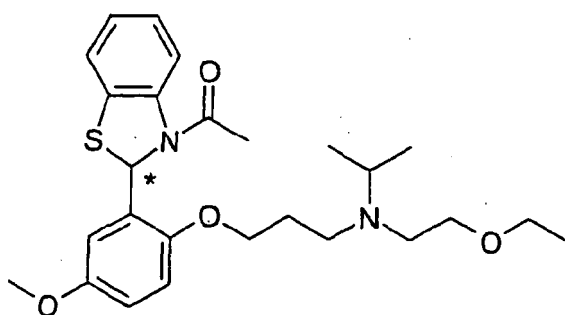
(-)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



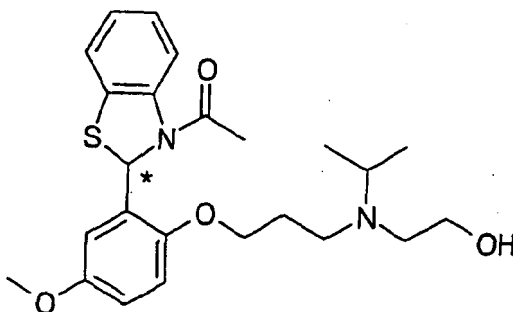
(-)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



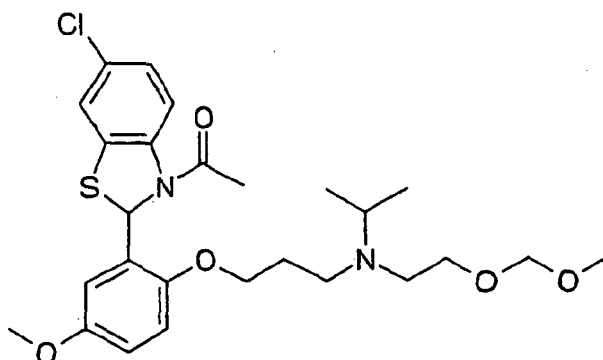
(+)-3-Acetil-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



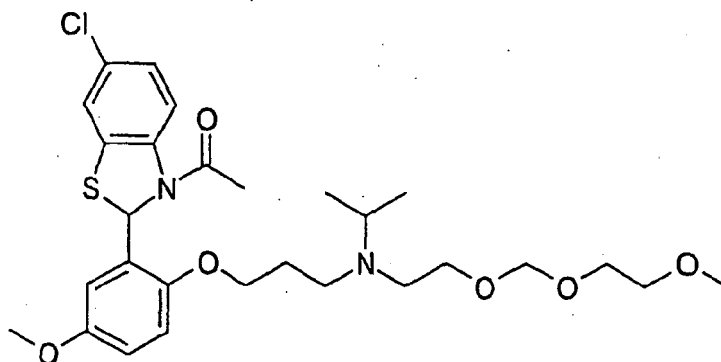
5 (+)-3-Acetil-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



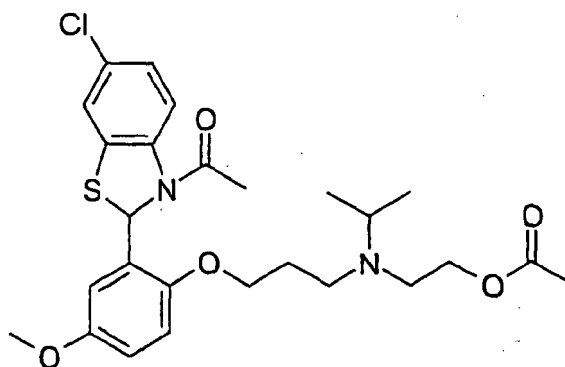
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoximetiloxi-etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



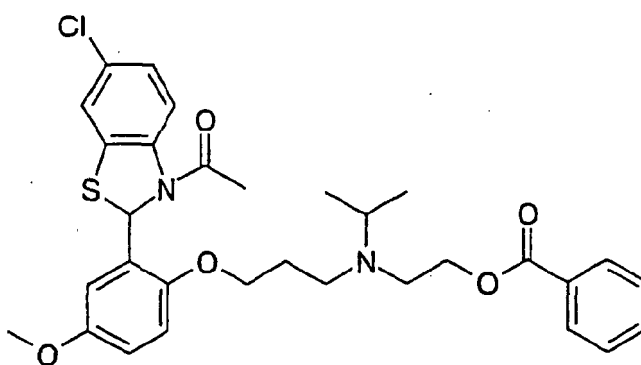
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-(2-metoxietoxi-metoxi)etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



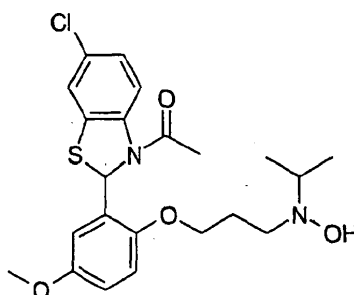
2-[2-(3-(N-(2-Acetoxyethyl)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-3-acetil-6-clorobenzotiazolina



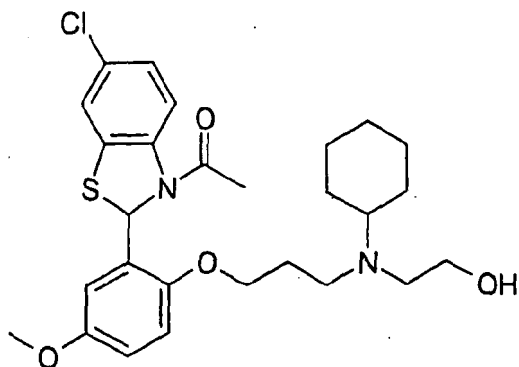
5 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-fenilcarboxietil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



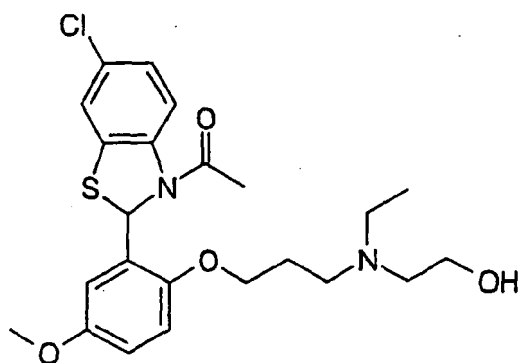
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



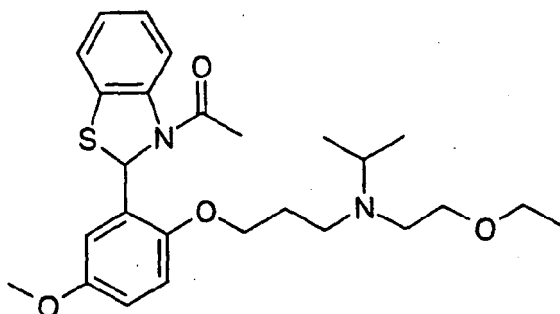
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-ciclohexil-N-(2-hidroxietyl)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



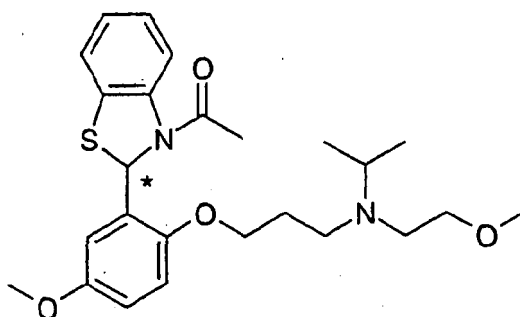
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-etil-N-(2-hidroxietyl)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



5 3-Acetil-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



(+)-3-Acetil-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



Los ejemplos preferidos de compuestos representados mediante la fórmula [III] son los siguientes.

(1) Compuestos o sales de los mismos en los que los grupos respectivos definidos mediante la fórmula general [III] son los siguientes grupos,

R¹ es acilo,

R² es hidrógeno, R³ es alcoxi,

5 R⁴ es alquilo,

R⁴ y R⁵ pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de pirrolidina sustituido por alcoxi o alcoxialquilo,

R⁵ es hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o -A₂-R⁶,

R⁶ es alcoxi, alcoxialcoxi o alcoxialcoxialcoxi, y

A₁ y A₂, iguales o diferentes, son alquileo.

10 (2) Compuestos o sales de los mismos en los que los grupos respectivos definidos mediante la fórmula general [III] son los siguientes grupos,

R¹ es acilo,

R² es halógeno,

R³ es alcoxi,

15 R⁴ es alquilo,

R⁴ y R⁵ pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de pirrolidina sustituido por hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi,

R⁵ es hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o -A₂-R⁶, R⁶ es alcoxi, alcoxialcoxi o alcoxialcoxialcoxi, y

A₁ y A₂, iguales o diferentes, son alquileo.

20 (3) Compuestos o sales de los mismos en los que los grupos respectivos definidos mediante la fórmula general [III] son los siguientes grupos,

R¹ es acilo,

R² es hidrógeno o halógeno,

R³ es alcoxi,

25 R⁴ es isopropilo,

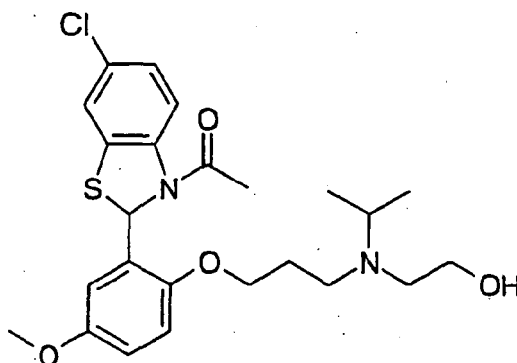
R⁵ es -A₂-R⁶,

R⁶ es hidroxilo o un éster del mismo, y

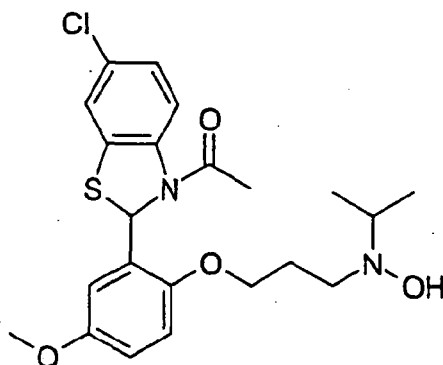
A₁ y A₂, iguales o diferentes, son alquileo.

30 Los ejemplos específicos particularmente preferidos de compuestos representados mediante la fórmula [III] son los siguientes compuestos y sales de los mismos.

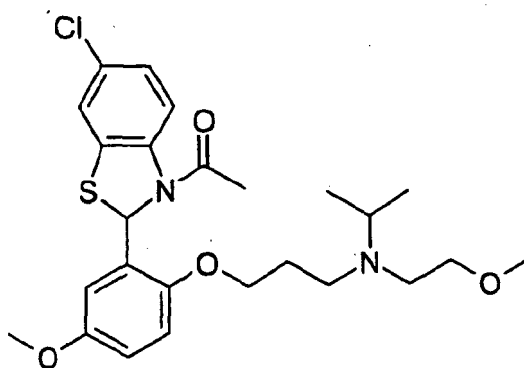
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



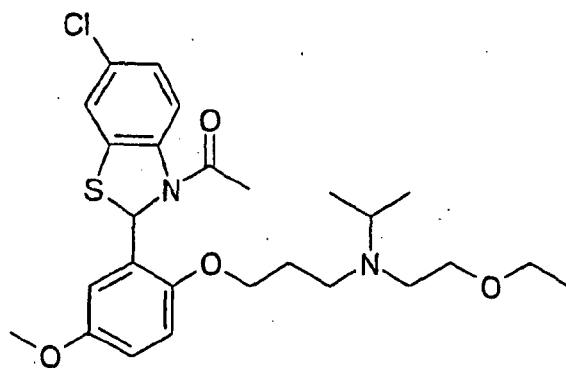
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



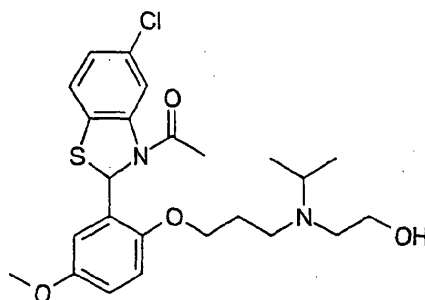
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



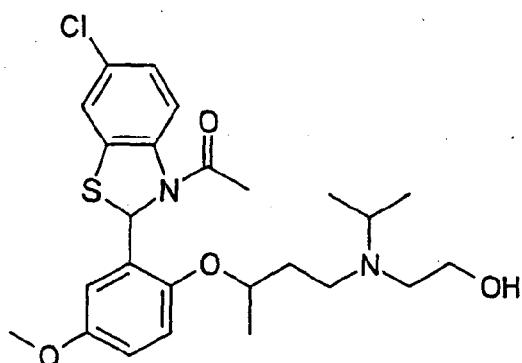
5 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



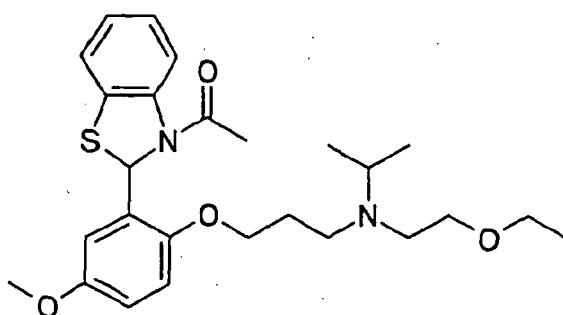
3-Acetil-5-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



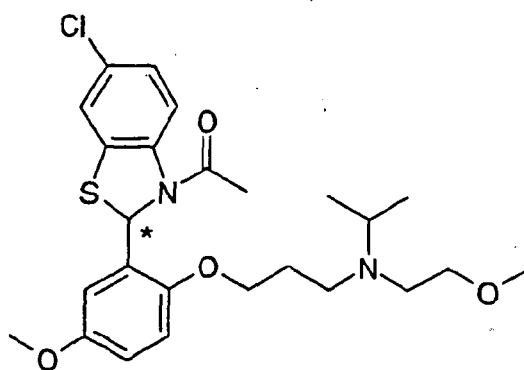
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-1-metilpropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



3-Acetil-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

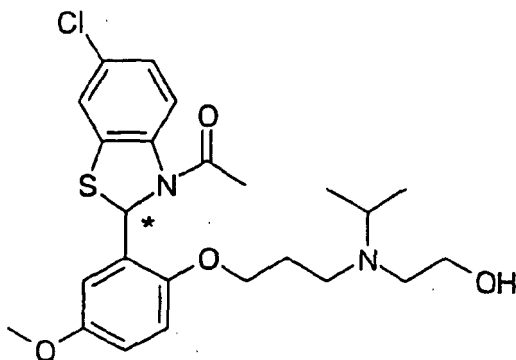


(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

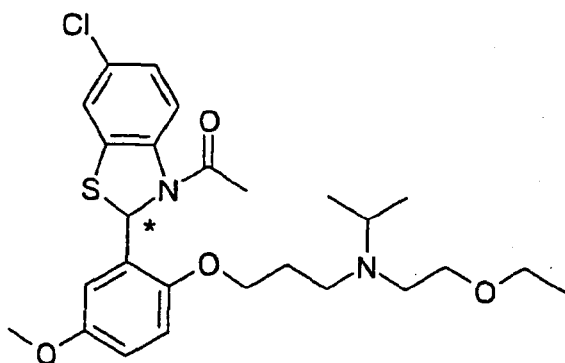


5

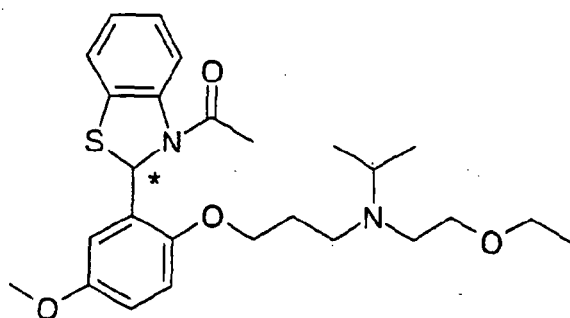
(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



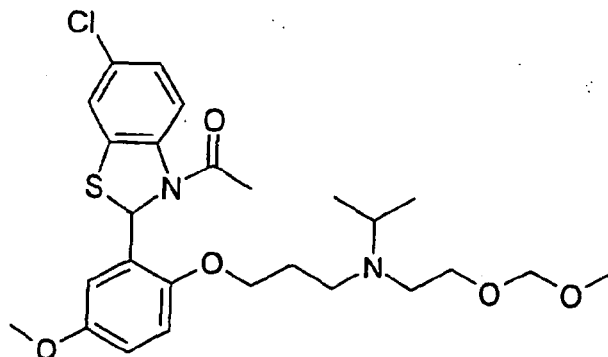
(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



(+)-3-Acetil-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

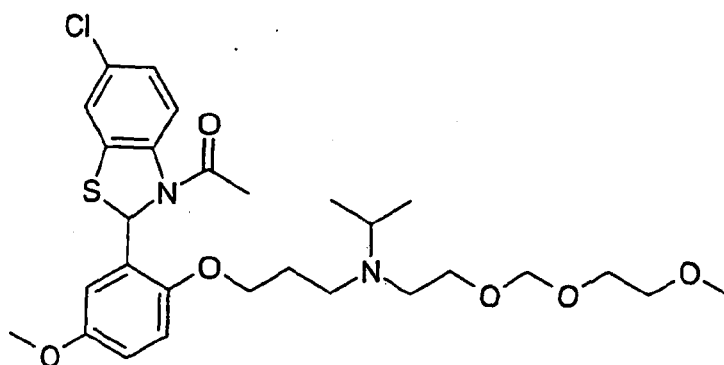


3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-(N-(2-metoximetiloxi-etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

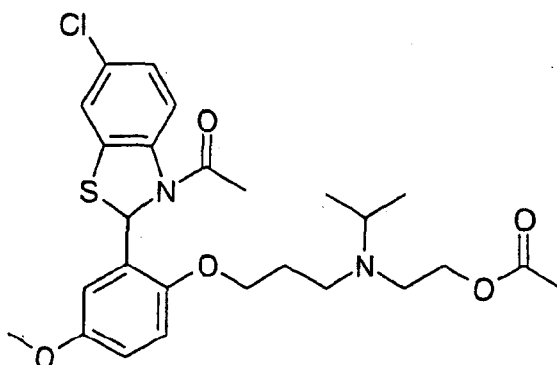


5

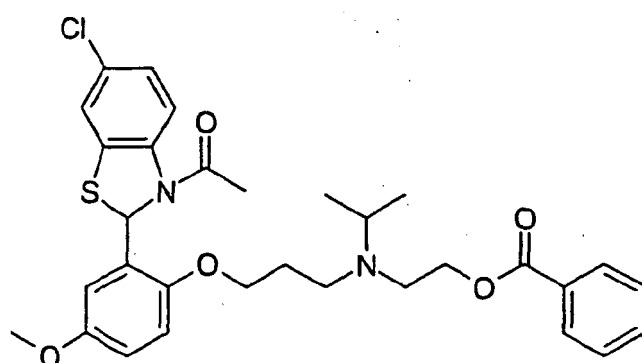
3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-(2-metoxietoxi-metoxi)etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



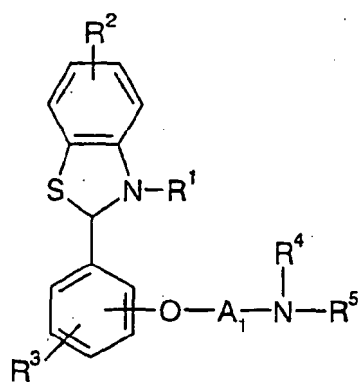
2-[2-(3-(N-(2-Acetoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-3-acetil-6-clorobenzotiazolina



3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-fenilcarboxietil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina



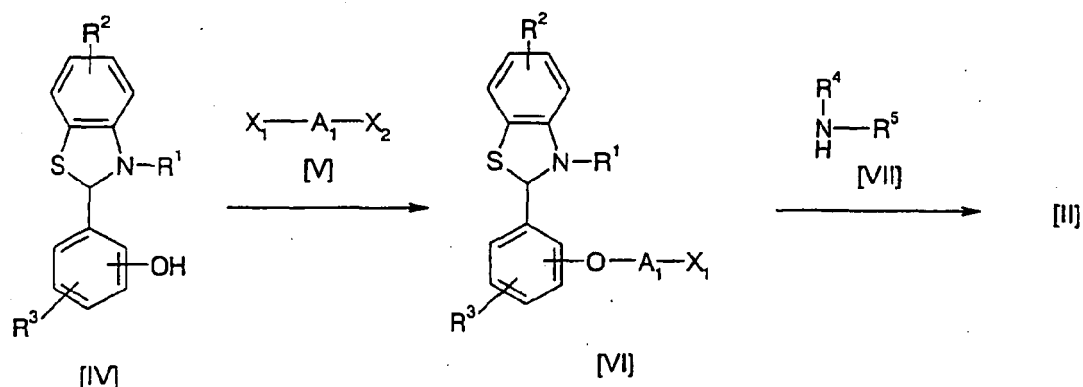
- 5 Los presentes compuestos pueden prepararse en base a la descripción de las publicaciones de patente japonesa abierta a inspección pública No. 46079/1983, 67276/1984, 139679/1985 y 221679/1987. A continuación se describirán procesos para preparar nuevos compuestos de la presente invención. Estos compuestos pueden prepararse, no solamente a través de los siguientes procesos de preparación, sino también a través de diversos procesos de preparación ampliamente usados. Procesos detallados para preparar los presentes compuestos se describirán en ejemplos posteriores (sección de Preparación de los Presentes Compuestos).



[II]

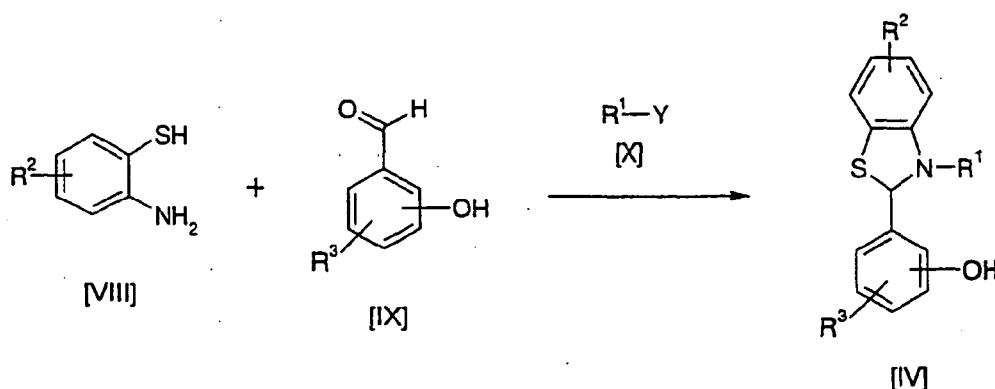
10 El presente compuesto [II] puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 1. Concretamente, el compuesto [IV] se hace reaccionar con haluro de alquilo [V] en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida (DMF) en presencia de una base tal como hidruro sódico en el intervalo de 0° a 80°C durante de 30 minutos a 24 horas para sintetizar el compuesto [VI], y a continuación el compuesto [VI] se hace reaccionar con el derivado de amina [VII] en
15 un disolvente orgánico tal como DMF en presencia de una base tal como carbonato potásico en el intervalo de temperatura ambiente a 80°C durante de 30 minutos a 24 horas, para dar el presente compuesto [II].

Ruta sintética 1



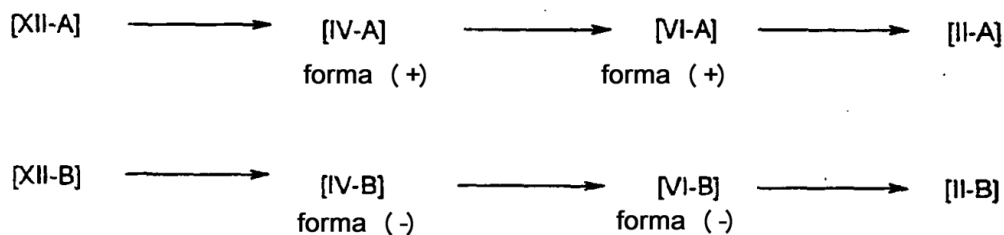
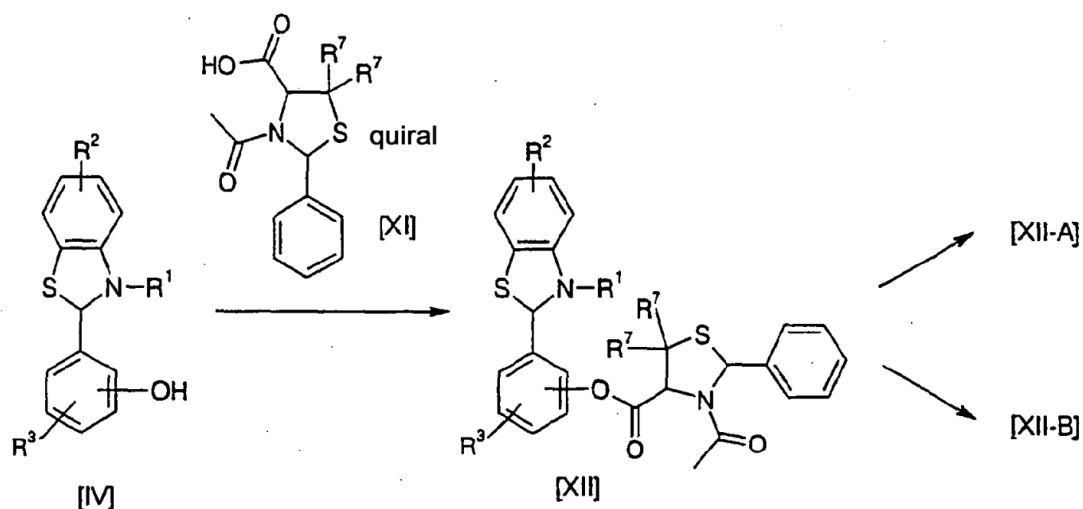
El compuesto [IV] puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 2. Concretamente, el derivado de aminotiofenol [VIII] se hace reaccionar con el derivado de aldehído [IX] en un disolvente orgánico tal como tolueno a de temperatura ambiente a 80°C durante de 30 minutos a 24 horas, y a continuación un nitrógeno de un anillo de benzotiazolina se acila con la introducción en R¹ de la sustancia activa [X] tal como N-acetilimizazol para dar el compuesto [IV].

Ruta sintética 2



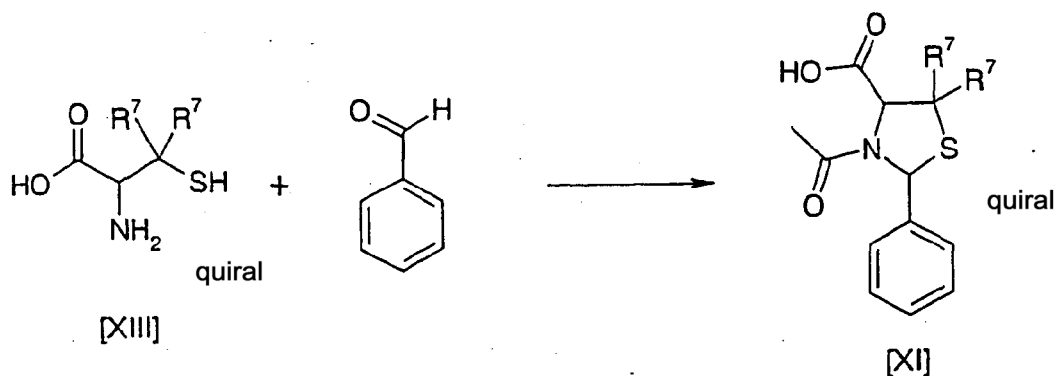
El compuesto [IV] puede resolverse ópticamente de acuerdo con la ruta sintética 3 para sintetizar sustancias ópticamente activas respectivas. Concretamente, el compuesto [IV] se condensa mediante deshidratación con el derivado de ácido carboxílico [XI] en un disolvente orgánico tal como DMF en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina usando un agente condensador tal como dicitohexilcarbodiimida para dar el compuesto [XII], y a continuación el compuesto obtenido [XII] se cristaliza de forma fraccionada usando un disolvente tal como etanol para dar las sustancias ópticamente activas [XII-A] y [XII-B], que son diastereómeros. Además, las sustancias ópticamente activas [XII-A] y [XII-B] se hidrolizan con álcali respectivamente para dar la sustancia ópticamente activa [IV-A] que muestra rotación óptica positiva y la sustancia ópticamente activa [IV-B] que muestra rotación óptica negativa. Los compuestos [VI-A] y [VI-B], que son isómeros ópticos, pueden obtenerse usando estos compuestos [IV-A] y [IV-B] como materiales de partida del proceso representado mediante la ruta sintética 1, y los compuestos representados mediante las fórmulas [II-A] y [II-B], que son sustancias ópticamente activas, pueden obtenerse respectivamente haciendo reaccionar a los compuestos [VI-A] y [VI-B] con el derivado de amina representado mediante la fórmula.

Ruta sintética 3



El derivado de ácido carboxílico [XI] que se usará en la ruta sintética anterior puede sintetizarse mediante la ruta sintética 4. Concretamente, el derivado de aminotiol ópticamente activo [XIII] se hace reaccionar con benzaldehído en un disolvente tal como agua a de 0°C a temperatura ambiente durante de una a 24 horas, y a continuación los cristales resultantes se tratan en un disolvente tal como agua en presencia de anhídrido acético o similares a de temperatura ambiente a 80°C durante de 30 minutos a 12 horas para dar el derivado de ácido carboxílico [XI].

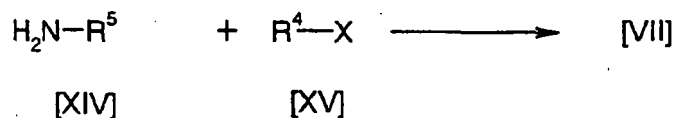
Ruta sintética 4



El derivado de amina [VII] que se usará en la ruta sintética anterior 1 puede sintetizarse de acuerdo con el proceso descrito en la bibliografía (Publicación de patente japonesa abierta a inspección pública No. 344821/2000, Tetrahedron 1996, 52, (10), 3473-86, J. Med. Chem. 1973, 16, 736-9 y J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 1582) y las rutas sintéticas 5, 6, 7, 8 y 9.

Concretamente, en la ruta sintética 5, el compuesto [XIV] se hace reaccionar con haluro de alquilo [XV] en un disolvente orgánico tal como DMF en presencia de una base tal como carbonato potásico a de temperatura ambiente a 80°C durante de 30 minutos a 24 horas para dar el derivado de amina [VII].

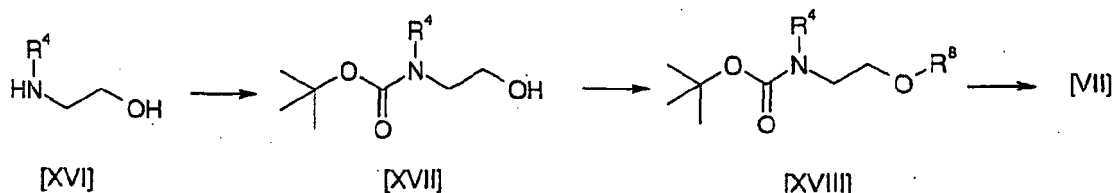
Ruta sintética 5



5

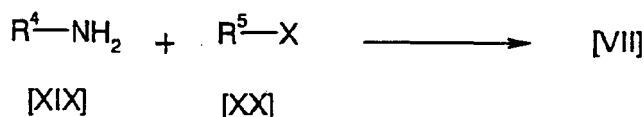
En la ruta sintética 6, el compuesto [XVI] se hace reaccionar con dicarbonato de dibutilo en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano a de 0°C a temperatura ambiente durante de 30 minutos a 24 horas, el compuesto resultante [XVII] se hace reaccionar con haluro de alquilo en un disolvente orgánico tal como DMF en presencia de una base tal como hidruro sódico a de 0°C a temperatura ambiente durante de 30 minutos a 24 horas, y a continuación el compuesto resultante [XVIII] se desprotege con reactivo tal como una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo para dar el derivado de amina [VII].

Ruta sintética 6



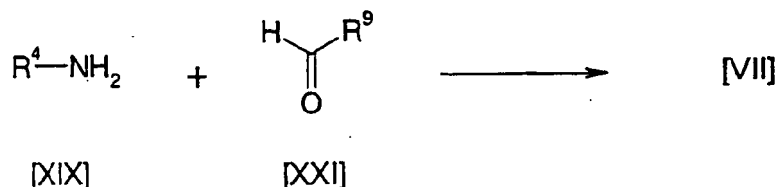
En la ruta sintética 7, el compuesto [XIX] se hace reaccionar con el compuesto [XX] en un disolvente orgánico tal como DMF en presencia de una base tal como carbonato potásico a de temperatura ambiente a 80°C durante de 30 minutos a 24 horas para dar el derivado de amina [VII].

Ruta sintética 7



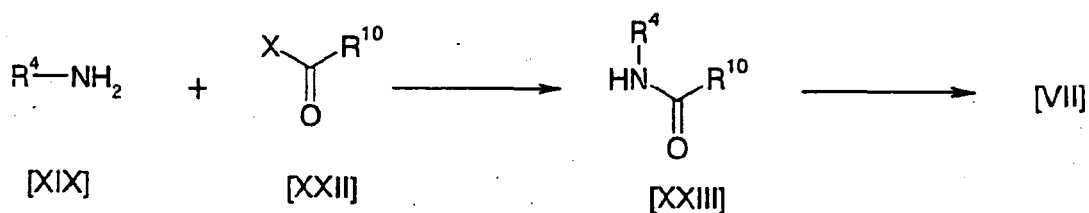
En la ruta sintética 8, el derivado de amina [XIX] se hace reaccionar con el derivado de aldehído [XXI] en un disolvente orgánico tal como benceno en presencia de sulfato sódico anhidro a de temperatura ambiente a 60°C durante de una a 24 horas, y el producto de reacción se reduce con un agente reductor tal como borohidruro sódico para dar el derivado de amina [VII].

Ruta sintética 8



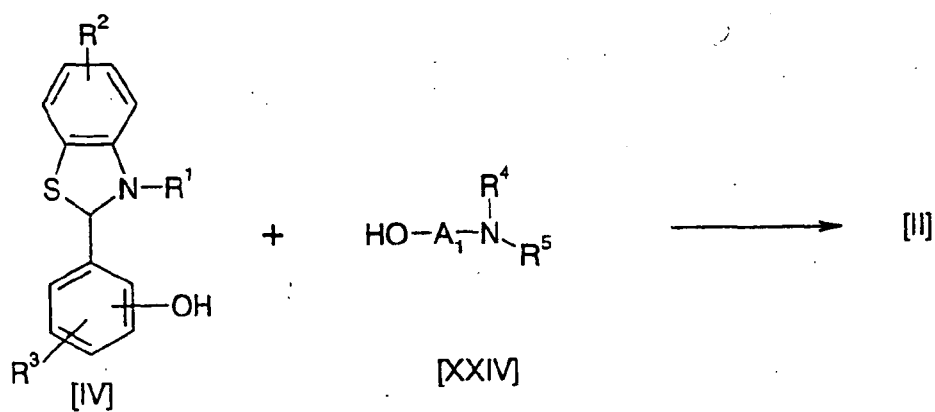
En la ruta sintética 9, el derivado de amina [XIX] se hace reaccionar con el compuesto de carbonilo [XXII] en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno en presencia de una base tal como N-metilmorfolina a de 0°C a temperatura ambiente durante de 30 minutos a 24 horas, y a continuación el compuesto de amida resultante [XXIII] se hace reaccionar con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente orgánico tal como éter dietílico a de 0° a 40°C durante de 30 minutos a 24 horas para dar el derivado de amina [VII].

Ruta sintética 9



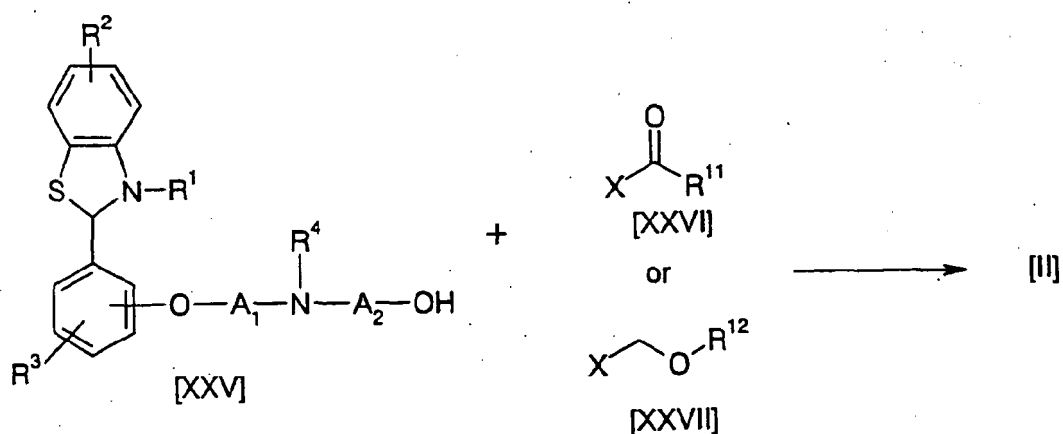
El presente compuesto [II] puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 10 diferente de la ruta sintética 2. Concretamente, el compuesto [IV] se hace reaccionar con el derivado de alcohol [XXIV] en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano en presencia de un agente condensador tal como trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo a de 0° a 40°C durante de 30 minutos a 24 horas para dar el compuesto [II].

Ruta sintética 10



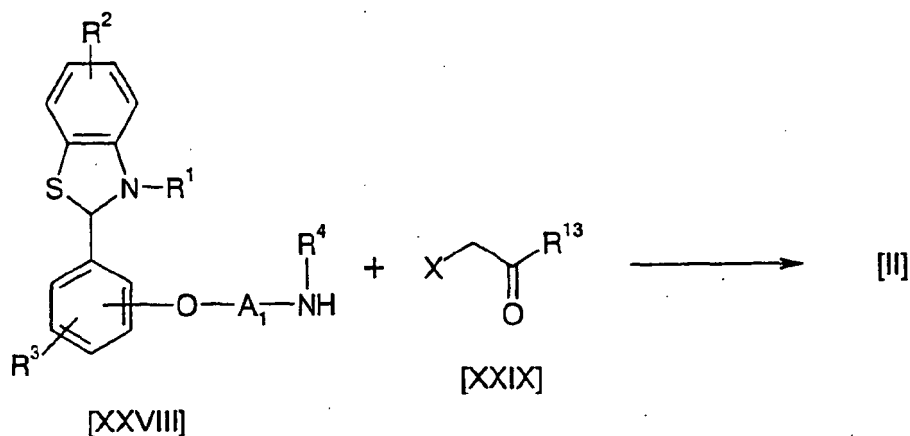
El presente compuesto [II] puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 11 diferente de la ruta sintética 2. Concretamente, el compuesto [XXV] (compuesto incluido en el compuesto [III] sintetizado en la ruta sintética 1) se hace reaccionar con haluro de acilo [XXVI] o haluro de alquilo [XXVII] en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno en presencia de una base tal como piridina a de 0° a 40°C durante de 30 minutos a 24 horas para dar el compuesto [II].

Ruta sintética 11



El presente compuesto [II] puede sintetizarse de acuerdo con la ruta sintética 12 diferente de la ruta sintética 2. Concretamente, el compuesto [XXVIII] (compuesto incluido en el compuesto [III] sintetizado en la ruta sintética 1) se hace reaccionar con haluro de alquilo [XXIX] en un disolvente orgánico tal como DMF en presencia de carbonato potásico a de temperatura ambiente a 80°C durante de 30 minutos a 24 horas para dar el compuesto [II].

Ruta sintética 12



Los presentes compuestos preparados mediante las rutas sintéticas anteriores pueden convertirse en las sales mencionadas anteriormente usando técnicas usadas ampliamente.

Para descubrir nuevas acciones farmacológicas de los presentes compuestos, se llevaron a cabo ensayos de actividad agonista de los presentes compuestos sobre un receptor opioide κ en un sistema de medición de actividad de unión a GTP, y se evaluaron los efectos de los presentes compuestos en los ensayos. Los detalles se describirán en el ejemplo posterior (sección de ensayos farmacológicos). Se descubrió que los presentes compuestos tienen excelente actividades (acciones) agonistas del receptor opioide κ . Además, se llevaron a cabo ensayos de acción antinociceptiva mediante un método de contorsión de ratón inducida por ácido acético para confirmar que los presentes compuestos que tienen las acciones de agonista del receptor opioide κ tienen efectos analgésicos. Como resultado, se descubrió que los presentes compuestos tienen excelentes efectos analgésicos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, se describió que la acción agonista sobre el receptor opioide κ está estrechamente relacionada con las acciones analgésicas y las acciones antipruríticas, y se espera que los presentes compuestos sirvan como fármacos que pueden controlar el dolor y el prurito debidos a diversas enfermedades, tales como enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artrosis, gota y fiebre reumática.

Los presentes compuestos pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral. Los ejemplos de formas de dosificación son un comprimido, una cápsula, gránulo, polvo, una inyección, una solución oftálmica. Las preparaciones pueden prepararse mediante los métodos habituales.

Por ejemplo, las preparaciones orales tales como un comprimido, una cápsula, gránulo y polvo pueden prepararse añadiendo opcionalmente un excipiente tal como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, carbonato cálcico o hidrogenofosfato cálcico, un lubricante tal como ácido esteárico, estearato de magnesio o talco, un aglutinante tal como almidón, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o polivinilpirrolidona, un disgregante tal como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior o citrato cálcico, un agente de recubrimiento tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o una resina de silicona, un estabilizante tal como p-hidroxibenzoato de etilo o alcohol bencílico o un corrector tal como un agente edulcorante, un agente acidulante o un perfume.

Las preparaciones parenterales tales como una inyección y una solución oftálmica pueden prepararse añadiendo opcionalmente un agente isotónico tal como cloruro sódico o glicerina concentrada, un tampón tal como fosfato sódico o acetato sódico, un tensioactivo tal como monooleato de polioxietileno sorbitán, estearato de polioxi 40 o aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno, un estabilizante tal como citrato sódico o edetato disódico o un conservante tal como cloruro de benzalconio o parabeno.

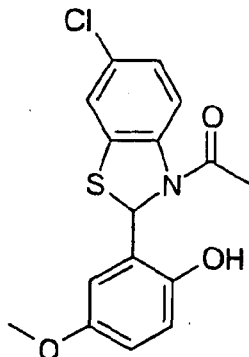
La dosificación del presente compuesto puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma de dosificación o similares. Por ejemplo, en el caso de preparaciones orales, la dosificación diaria habitualmente es de 0,1 a 5.000 mg, preferentemente de 1 a 1.000 mg, que pueden administrarse en una única dosis o varias dosis divididas.

Mejor modo de realizar la invención

Los ejemplos de preparaciones y formulaciones de los presentes compuestos y los resultados de los ensayos farmacológicos se muestran a continuación. Estos ejemplos no limitan el alcance de la presente invención, sino que pretenden hacer a la presente invención más claramente comprensible.

Ejemplo de referencia 1

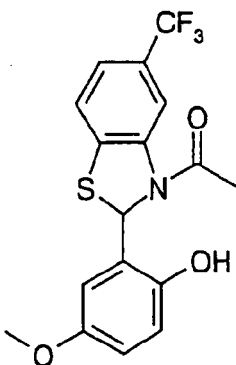
3-Acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 1-1)



- 5 Una solución de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (65,0 g, 427 mmoles) en tolueno (59 ml) y metanol (7 ml) se añadió a una solución de 2-amino-5-clorotiofenol (67,7 g, 427 mmoles) en tolueno (117 ml) y metanol (13 ml) en un chorro de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a de 50° a 70°C durante 40 minutos. La temperatura se dejó volver a temperatura ambiente, y a continuación se le añadieron N-acetilimidazol (100 g, 908 mmoles) y tolueno (65 ml) sucesivamente. El conjunto se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se añadieron cloroformo (2.000 ml) y ácido clorhídrico 1 N (650 ml×2) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (650 ml×2) y solución saturada de cloruro sódico (650 ml) sucesivamente, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en cloroformo (650 ml), y la suspensión se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se retiraron por filtración para dar 76,1 g (53%) del compuesto diana.
- 10
- 15 IR (KBr) 3296, 3072, 1636, 1502, 1456, 1444, 1374, 1320, 1272, 1195, 1037, 799 cm⁻¹

Ejemplo de referencia 2

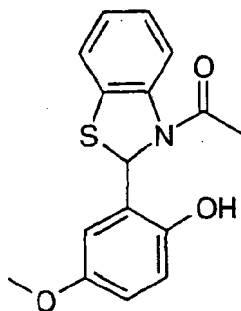
3-Acetil-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-5-trifluorometil-benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 2-1)



- 20 El compuesto diana (2,2 g, 47%) se obtuvo a partir de 2-amino-4-trifluorometiltiofenol (3,3 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 1.
- IR (KBr) 3362, 1660, 1506, 1429, 1332 cm⁻¹

Ejemplo de referencia 3

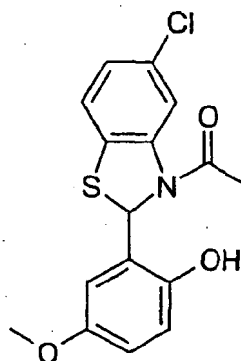
3-Acetil-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 3-1)



El compuesto diana (92,9 g, 77%) se obtuvo a partir de 2-aminotiofenol (50,0 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 1.

Ejemplo de referencia 4

- 5 3-Acetil-5-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 4-1)

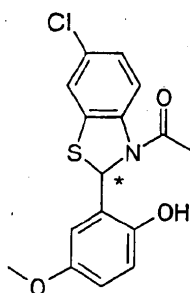


- 10 Una solución de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (10,0 g, 65,7 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió a una solución de 2-amino-4-clorotiofenol (10,5 g, 65,7 mmoles) en metanol (20 ml) en un chorro de nitrógeno a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, y a continuación los cristales precipitados se retiraron por filtración. Se añadió anhídrido acético (20 ml, 212 mmoles) a los cristales obtenidos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron metanol (60 ml), agua (10 ml) y carbonato potásico (5,0 g) al residuo, el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (300 ml) y ácido clorhídrico 1 N (200 ml) al residuo, y el conjunto se extrajo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (150 ml), se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar 7,7 g (60%) del compuesto diana.

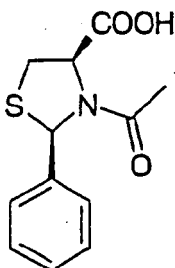
IR (puro) 3307, 2953, 1650, 1505, 1464, 1434, 1409, 1383, 1284, 1042, 809, 756 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 5

- 20 (+)-3-Acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 5-1)



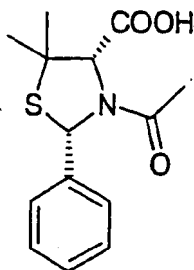
(a) Ácido (2R, 4R)-3-acetil-2-fenil-4-tiazolidincarboxílico (Compuesto de referencia No. 5-1a)



Una solución de hidróxido sódico (91,2 g, 2,28 moles) en agua (1.500 ml) y una solución de benzaldehído (232 ml) en metanol (1.500 ml) se añadieron sucesivamente a una solución de L-cisteína (400 g, 2,28 moles) en agua (1.500 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación los cristales precipitados se retiraron por filtración y se secaron. Se añadió anhídrido acético (1.000 ml, 11,4 moles) gota a gota a una solución de los cristales obtenidos en agua (1.200 ml) a 60°C durante 25 minutos. La mezcla se agitó a la temperatura durante 15 minutos, y a continuación la mezcla de reacción se dejó reposar en refrigeración con hielo durante una noche. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se secaron para dar 261,2 g (46%) del compuesto diana.

IR (KBr) 1717, 1603, 1419, 1281, 1236, 1214 cm^{-1}

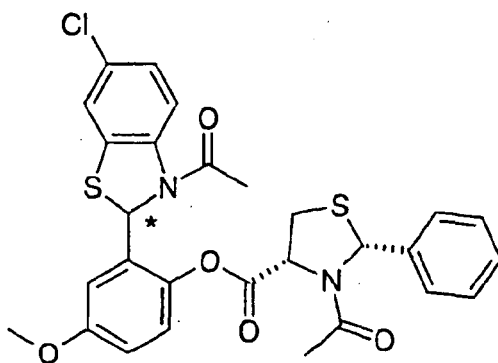
(b) Ácido (2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-fenil-4-tiazolidincarboxílico (Compuesto de referencia No. 5-1b)



Una solución de benzaldehído (102 ml, 1,01 moles) en etanol (300 ml) se añadió a una solución de D-penicilamina (150 g, 1,01 moles) en agua (900 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y en refrigeración con hielo durante 1,5 horas, y a continuación los cristales precipitados se retiraron por filtración y se secaron. Se añadió anhídrido acético (480 ml, 5,05 moles) gota a gota a una solución de los cristales obtenidos en agua (700 ml) a 60°C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a la temperatura durante 15 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 15 minutos y en refrigeración con hielo durante 1,5 horas, y los cristales precipitados se retiraron por filtración y se secaron para dar 252,3 g (89%) del compuesto diana.

IR (puro) 3392, 2920, 1730, 1618, 1411, 1196, 1178, 732 cm^{-1}

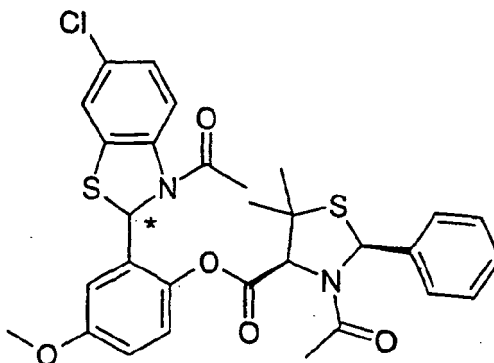
(c) (+)-3-Acetil-2-[2-((2R,4R)-3-acetil-2-feniltiazolidin-4-ilcarbonilo)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto de referencia No. 5-1c)



Se añadieron ácido (2R,4R)-3-acetil-2-fenil-4-tiazolidincarboxílico (5,87 g, 2,34 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (290 mg, 2,34 moles) a una solución de 3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (5,24 g, 1,56 mmoles) en DMF anhidra (60 ml) a temperatura ambiente. Después de refrigerar con hielo, se le añadió dicitclohexilcarbodiimida (3,54 g, 1,71 mmoles), y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante una hora y a temperatura ambiente durante dos horas. Después de refrigerar con hielo, se añadió agua (1 ml) a la mezcla de reacción, el conjunto se agitó a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida, y se añadió cloroformo (30 ml) al residuo. La sustancia insoluble resultante se retiró por filtración, se añadió agua (120 ml) al licor madre, y el conjunto se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (120 ml), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (120 ml) y solución saturada de cloruro sódico (100 ml) sucesivamente, y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El cloroformo se evaporó a presión reducida, se añadió cloroformo (15 ml) al residuo, la sustancia insoluble resultante se retiró por filtración, y el licor madre se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (600 ml) al residuo, el residuo se disolvió mediante calentamiento, y a continuación la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se secaron para dar 3,87 g (43%) del compuesto diana.

IR (KBr) 3425, 1765, 1673, 1654, 1576, 1492, 1463 1142 cm^{-1}

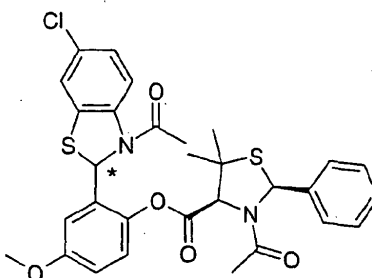
(d-1) (+)-3-Acetil-2-[2-((2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-feniltiazolidin-4-ilcarboniloxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto de referencia No. 5-1d-1)



Una solución de ácido (2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-fenil-4-tiazolidincarboxílico (102 g, 0,38 moles) en DMF anhidra (500 ml) se añadió a una solución de 3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (127 g, 0,38 moles) en DMF anhidra (500 ml) a temperatura ambiente. Se le añadió N,N-dimetilaminopiridina (5,58 g, 45,7 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente con agitación. Después de refrigerar con hielo, se le añadió azodicarboxilato de dietilo (87 g, 0,50 moles), y a continuación la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 15 minutos, a temperatura ambiente durante una hora y adicionalmente a una temperatura interna de aproximadamente 40°C durante tres días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (1.000 ml) al residuo, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (1.000 ml). La capa orgánica se lavó con agua (1.000 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1.000 ml) sucesivamente y se deshidrató con sulfato de magnesio. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, se añadió un disolvente mixto (etanol/éter diisopropílico = 200 ml/1.000 ml) al residuo, el residuo se disolvió mediante calentamiento, y a continuación la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Un diastereómero precipitado se retiró por filtración, y el licor madre se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 78,0 g (43%) del compuesto diana.

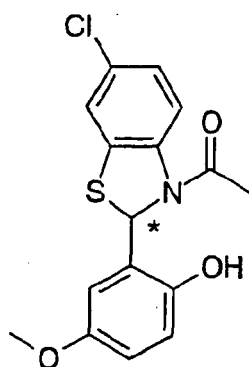
IR (puro) 3009, 1679, 1650, 1495, 1464, 1380, 1322, 1176, 1140, 757 cm^{-1}

(d-2) (+)-3-Acetil-2-[2-((2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-feniltiazolidin-4-ilcarboniloxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto de referencia No. 5-1d)



Se añadió ácido (2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-fenil-4-tiazolidin-carboxílico (6,2 g, 22,2 mmoles) a una solución de 3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (5 g, 14,9 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente. Se le añadió N,N-dimetilaminopiridina (270 mg, 2,21 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente con agitación. Después de refrigerar con hielo, se le añadió dicitlohexilcarbodiimida (3,1 g, 15,0 mmoles), la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante tres días, a continuación se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se agitó a temperatura ambiente. La sustancia insoluble precipitada se retiró por filtración, y el licor madre se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% (100 ml), agua (100 ml) y solución saturada de cloruro sódico (100 ml) sucesivamente y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, se añadió etanol (50 ml) al residuo, el residuo se disolvió mediante calentamiento, y a continuación la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Un diastereómero precipitado se retiró por filtración, el licor madre se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo =1/1) para dar 4,2 g (47%) del compuesto diana.

(e) (+)-3-Acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 5-1)

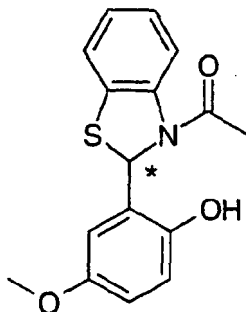


Una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (970 ml) se añadió gota a gota a una solución de (+)-3-acetil-2-[2-((2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-feniltiazolidin-4-ilcarboniloxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (193 g, 0,32 moles) en DMF (2.000 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción a la temperatura para acidificarla, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (4.000 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (4.000 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, se añadió cloroformo (400 ml) al residuo, y los cristales precipitados se retiraron por filtración y se secaron para dar 55,9 g del compuesto diana. El licor madre se concentró a presión reducida, y se repitió la misma operación para dar 79,5 g (74%) del compuesto diana finalmente.

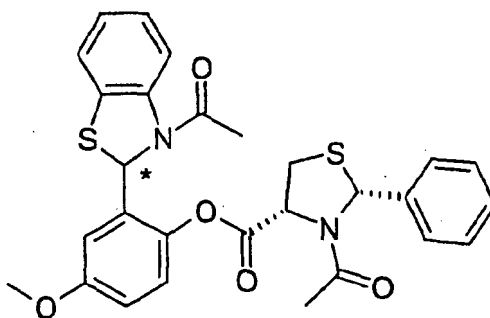
IR (puro) 3068, 1644, 1466, 1384, 1277, 1257, 1196, 1091, 808 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 6

(+)-3-Acetil-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 6-1)



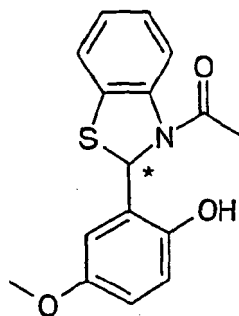
(a) (+)-3-Acetil-2-[2-((2R,4R)-3-acetil-2-feniltiazolidin-4-ilcarboniloxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 6-1a)



El compuesto diana (20,0 g, 83%) se obtuvo a partir de 3-acetil-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (27,4 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 5 (c).

IR (KBr) 3039, 2933, 1765, 1674, 1657, 1587, 1491, 1465 cm^{-1}

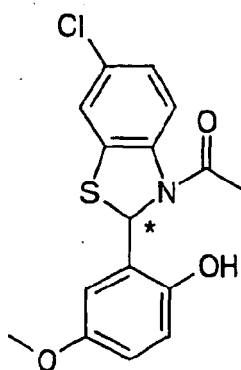
- 5 (b) (+)-3-Acetil-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 6-1)



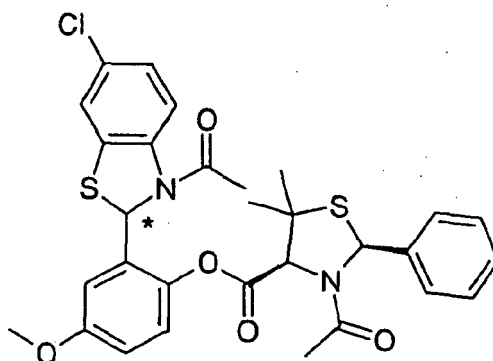
El compuesto diana (10,6 g, 95%) se obtuvo a partir de (+)-3-acetil-2-[2-((2R,4R)-3-acetil-2-feniltiazolidin-4-ilcarbonilo)-5-metoxifenil]benzotiazolina (19,9 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 5 (e).

Ejemplo de referencia 7

- 10 (-)-3-Acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 7-1)



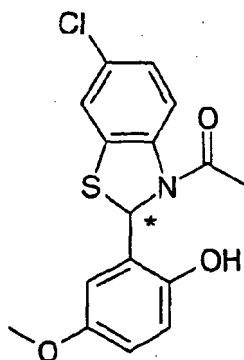
- (a) (-)-3-Acetil-2-[2-((2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-feniltiazolidin-4-ilcarbonilo)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto de referencia No. 7-1a)



Una solución de ácido (2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-fenil-4-tiazolidincarboxílico [compuesto descrito en el Ejemplo de referencia 4 (b)] (102 g, 0,38 moles) en DMF anhidra (500 ml) se añadió a una solución de 3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-benzotiazolina (127 g, 0,38 moles) en DMF anhidra (500 ml) a temperatura ambiente. Se le añadió N,N-dimetilaminopiridina (5,58 g, 45,7 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente con agitación. Después de refrigerar con hielo, se le añadió azodicarboxilato de dietilo (87 g, 0,50 moles). La mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 15 minutos, a temperatura ambiente durante una hora y adicionalmente a una temperatura interna de aproximadamente 40°C durante tres días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (1.000 ml) al residuo, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (1.000 ml). La capa orgánica se lavó con agua (1.000 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1.000 ml) sucesivamente y se deshidrató con sulfato de magnesio, y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. Se añadió un disolvente mixto (etanol/éter diisopropílico = 200 ml/1000 ml) al residuo, el residuo se disolvió mediante calentamiento, y a continuación la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se secaron para dar 34,7 g del compuesto diana. El licor madre se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar otros 43,8 g del compuesto diana (total 43%).

IR (puro) 3008, 1680, 1654, 1494, 1464, 1383, 1139, 755 cm^{-1}

(b) (-)-3-Acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 7-1)

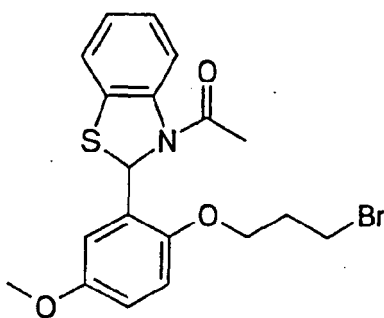


El compuesto diana (33,7 g, 77%) se obtuvo a partir de (-)-3-acetil-2-[2-((2S,4S)-3-acetil-5,5-dimetil-2-feniltiazolidin-4-ilcarboniloxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolidina (78,3 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 4 (e).

IR (KBr) 3068, 1643, 1509, 1467, 1385, 1350, 1277, 1196, 1092, 808 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 8

3-Acetil-2-[2-(3-bromopropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 8-1)

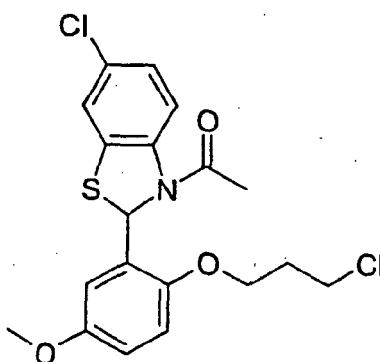


Se añadieron carbonato potásico (27,5 g, 19,9 mmoles) y 1,3-dibromopropano (105 ml, 1,03 moles) a una solución de 3-acetil-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (30,0 g, 8,93 mmoles) en 2-propanol (200 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante dos horas y se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (500 ml) dos veces. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro sódico (100 ml) dos veces, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 2/1). Se añadió éter diisopropílico a la sustancia oleosa obtenida, y la mezcla se llevó a reflujo para disolver la sustancia oleosa. La solución se dejó reposar, y a continuación los cristales precipitados se retiraron por filtración para dar 32.1 g (76%) del compuesto diana.

IR (KBr) 2952, 1672, 1591, 1576, 1499, 1468, 1379, 1278, 1210 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 9

3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 9-1)

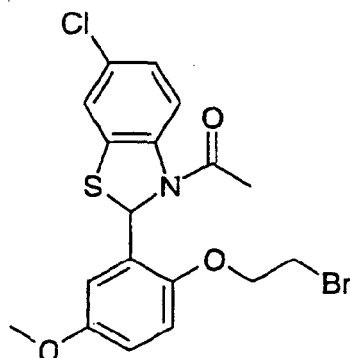


Una solución de 3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-benzotiazolina (4,68 g, 14,4 moles) en DMF (15 ml) y 1-bromo-3-cloropropano (4,2 ml, 167 mmoles) se añadieron a una solución de hidruro sódico al 60% (680 mg, 17,0 mmoles) en DMF (15 ml) sucesivamente en una atmósfera de nitrógeno en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a 50°C durante una hora, y a continuación la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente. Una solución acuosa de cloruro de amonio saturada (5 ml) y agua (50 ml) se añadieron a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro sódico (30 ml) dos veces, se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió metanol a la sustancia oleosa obtenida, y la sustancia oleosa se disolvió mediante calentamiento. La solución se dejó reposar, y a continuación los cristales precipitados se retiraron por filtración para dar 5,39 g (94%) del compuesto diana.

IR (KBr) 2912, 1676, 1458, 1373, 1281, 1206, 1026 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 10

3-Acetil-6-cloro-2-[2-(2-bromoetoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 10-1)

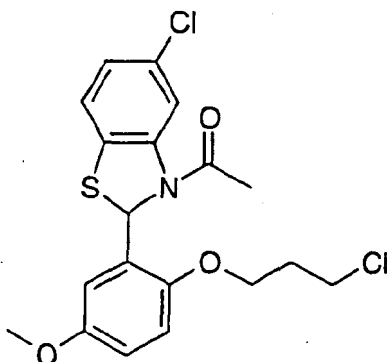


El compuesto diana (2,2 g, 67%) se obtuvo a partir de 3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (2,5 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 7.

IR (KBr) 1666, 1574, 1498, 1464, 1377, 1216 cm^{-1}

5 Ejemplo de referencia 11

3-Acetil-5-cloro-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 11-1)

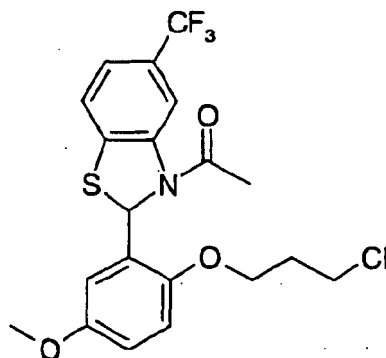


El compuesto diana (3,3 g, 78%) se obtuvo a partir de 3-acetil-5-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (3,5 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 7.

10 IR (KBr) 2930, 1677, 1463, 1380, 1281, 1211, 1031, 806 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 12

3-Acetil-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]-5-trifluorometilbenzotiazolina (Compuesto de referencia No. 12-1)

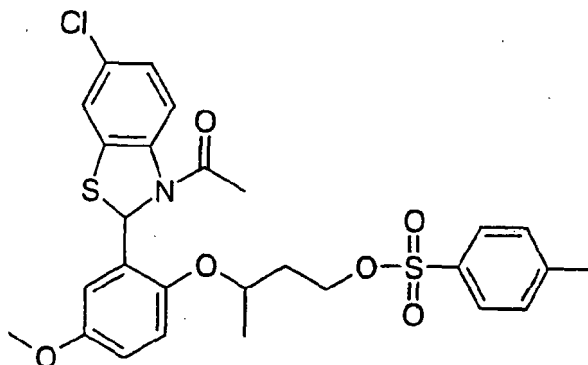


15 El compuesto diana (1,9 g, 89%) se obtuvo a partir de 3-acetil-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-5-trifluorometilbenzotiazolina (1,8 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 7.

IR (KBr) 2962, 1680, 1600, 1500, 1431, 1388, 1323 cm^{-1}

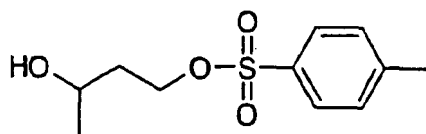
Ejemplo de referencia 13

3-Acetil-6-cloro-2-[2-(1-metil-3-p-toluenosulfoniloxipropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 13-1)



5

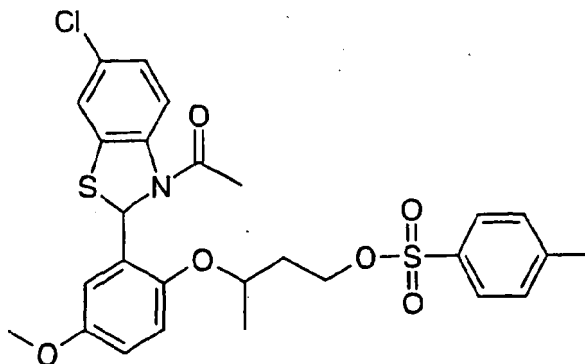
(a) 3-p-Toluenosulfonilo-1-metil-1-propanol (Compuesto de referencia No. 13-1a)



Se añadió piridina (9,0 ml, 111 mmoles) a una solución de 1,3-butanodiol (5,07 g, 56,3 mmoles) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) a temperatura ambiente. Después de refrigerar con hielo, se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (15,9 g, 83,4 mmoles), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, a continuación se añadió agua (60 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 1 N (30 ml) y solución saturada de cloruro sódico (30 ml) sucesivamente y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, y la sustancia oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar 7,72 g (57%) del compuesto diana.

IR (puro) 3543, 3413, 2970, 2929, 1598, 1356, 1176, 948 cm^{-1}

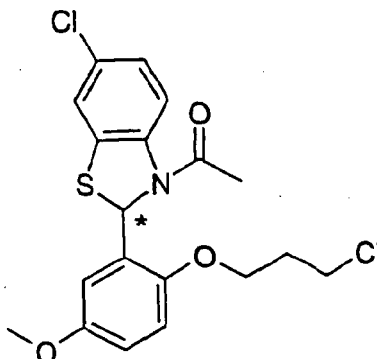
(b) 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(1-metil-3-p-toluenosulfoniloxipropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 13-1)



Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,54 g, 7,61 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió a una solución de 3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (2,56 g, 7,62 mmoles), trifenilfosfina (2,00 g, 7,61 mmoles) y 3-p-toluenosulfonilo-1-metilpropanol (1,86 g, 7,61 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró, y la sustancia oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 1,58 g (37%) del compuesto diana.

Ejemplo de referencia 14

(+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 14-1)

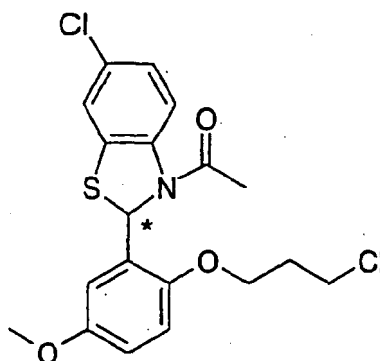


- 5 Se añadió 1-bromo-3-cloropropano (106 ml, 1,07 moles) a una solución de hidruro sódico al 60% (4,50 g, 0,11 moles) en DMF anhidra (100 ml) en refrigeración con hielo. A continuación, se le añadió gota a gota una solución de (+)-3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (36,0 g, 0,11 moles) en DMF anhidra (200 ml). Después de la adición por goteo, la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora, a continuación se añadió agua a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (1.000 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (1.000 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, a continuación se añadió metanol (300 ml) al residuo, y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se secaron para dar 29,0 g (66%) del compuesto diana.
- 10

IR (KBr) 2940, 2835, 1871, 1755, 1671, 1576, 1497, 1464, 1347 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 15

- 15 (-)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 15-1)

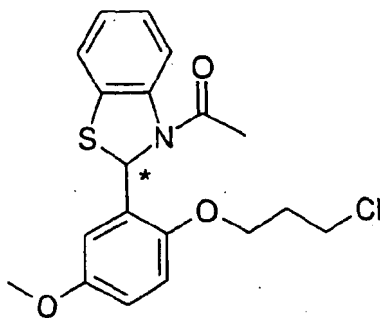


El compuesto diana (44,0 g, cuantitativamente) se obtuvo a partir de (-)-3-acetil-6-cloro-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (33,7 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 12.

IR (puro) 2961, 2938, 1679, 1498, 1465, 1210, 1048, 810 cm^{-1}

- 20 Ejemplo de referencia 16

(+)-3-Acetil-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto de referencia No. 16-1)

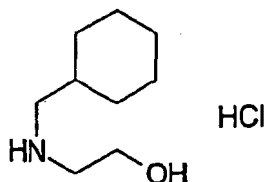


El compuesto diana (3,1 g, 82%) se obtuvo a partir de (+)-3-acetil-2-(2-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (3,0 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 12.

IR (puro) 2959, 2834, 1675, 1578, 1497, 1466, 1379, 1277, 1210, 1048, 750 cm^{-1}

5 Ejemplo de referencia 17

Clorhidrato de 2-(ciclohexilmetilamino)etanol (Compuesto de referencia No. 17-1)



10 Se añadió yoduro sódico (11,4 g, 76,2 mmoles) a una solución de bromometilciclohexano (4,50 g, 25,4 mmoles) y etanolamina (7,76 g, 127 mmoles) en etanol (60 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se llevó a reflujo durante 18 horas. La temperatura se dejó volver a temperatura ambiente, y a continuación se añadieron éter dietílico (50 ml) y una solución acuosa de cloruro de amonio saturada (80 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico 4 N, y el conjunto se extrajo con cloroformo (100 ml). La capa de cloroformo se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se deshidrató con sulfato sódico anhidro. El cloroformo se evaporó a presión reducida, y se añadió una solución 4 N (10 ml) de cloruro de hidrógeno en dioxano a la sustancia oleosa obtenida a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con éter dietílico para dar 3,85 g (78%) del compuesto diana. IR (KBr) 3317, 3060, 2926, 2851, 1564, 1448, 1430, 1079, 1040 cm^{-1}

De forma similar Clorhidrato de 2-(ciclopropilmetilamino)etanol (Compuesto de referencia No. 17-2)

Rendimiento: 45%

20 IR (puro) 3358, 2957, 2794, 1592, 1452, 1077, 1029 cm^{-1}

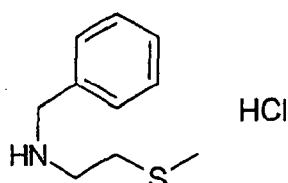
Clorhidrato de 2-(1-etilpropilamino)etanol (Compuesto de referencia No. 17-3)

Rendimiento: 60%

IR (puro) 3346, 2971, 1591, 1459, 1075 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 18

25 Clorhidrato de N-bencil-2-(metiltio)etilamina (Compuesto de referencia No. 18-1)

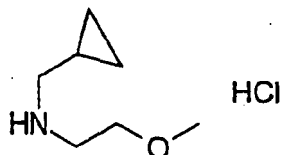


El compuesto diana (1,3 g, 21%) se obtuvo a partir de 2-(metiltio)etilamina (4,0 g) y bromuro de bencilo (5,0 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 15.

IR (KBr) 2940, 2792, 2424, 1440, 1439, 746, 702 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 19

5 Clorhidrato N-(2-metoxietil)ciclopropilmetilamina (Compuesto de referencia No. 19-1)

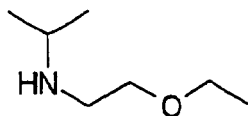


El compuesto diana (1,5 g, 41%) se obtuvo a partir de 2-metoxietilamina (3,3 g) y (bromometil)ciclopropano (3,0 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 15.

IR (puro) 2949, 2794, 1587, 1453, 1122, 1033 cm^{-1}

10 Ejemplo de referencia 20

N-(2-Etoxietil)isopropilamina (Compuesto de referencia No. 20-1)

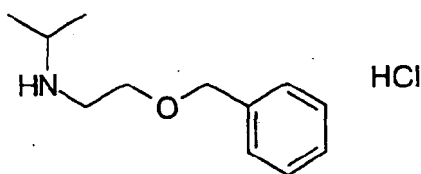


El compuesto diana (70,7 g, 51%) se obtuvo a partir de 2-etoxietilamina (93,8 g) y bromuro de isopropilo (142 g) mediante un método similar al Ejemplo de referencia 15.

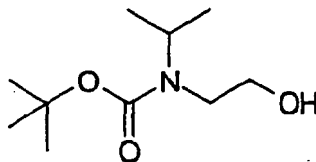
15 IR (puro) 2970, 2933, 2869, 2616, 1469, 1444, 1380 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 21

Clorhidrato de N-(2-benciloxietil)isopropilamina (Compuesto de referencia No. 21-1)



(a) 2-(N-terc-Butoxicarbonil-N-isopropilamino)etanol (Compuesto de referencia No. 21-1a)



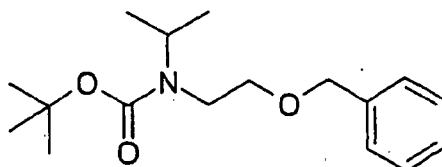
20

Una solución de dicarbonato de dibutilo (25,0 g, 116 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió a una solución de 2-(isopropilamino)etanol (10,0 g, 96,9 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, a continuación se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (500 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (500 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, y la sustancia oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo =1/1) para dar 24,0 g (cuantitativamente) del compuesto diana.

25

IR (puro) 3438, 1694, 1052 cm^{-1}

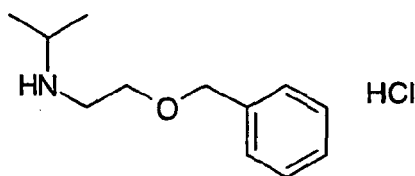
(b) N-(2-Benciloxietil)-N-(*terc*-butoxicarbonil)isopropilamina (Compuesto de referencia No. 21-1b)



Una solución de 2-(N-*terc*-butoxicarbonil-N-isopropilamino)-etanol (3,00 g, 14,8 mmoles) y bromuro de bencilo (2,6 ml, 22,1 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se añadió a una solución de hidruro sódico al 60% (885 mg, 22,1 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 60°C durante cuatro horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción en refrigeración con hielo, la temperatura se dejó volver a temperatura ambiente, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (100 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, y la sustancia oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 1,30 g (30%) del compuesto diana.

IR (puro) 1693, 1166, 1126, 736, 697 cm^{-1}

(c) Clorhidrato de N-(2-benciloxietil)isopropilamina (Compuesto de referencia No. 21-1)

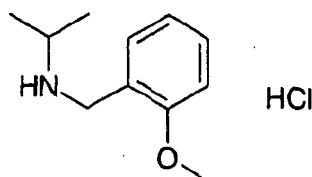


Una solución 4 N (3 ml) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo se añadió a una solución de N-(2-benciloxietil)-N-(*terc*-butoxicarbonil)-isopropilamina (1,20 g, 4,09 mmoles) en acetato de etilo (3 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se retiró por filtración con hexano para dar 728 mg (77%) del compuesto diana.

IR (KBr) 2750 - 2600, 1127, 731, 696 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 22

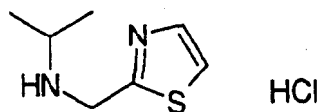
Clorhidrato de N-(2-metoxibencil)isopropilamina (Compuesto de referencia No. 22-1)



Se añadieron isopropilamina (2,0 ml, 24 mmoles) y sulfato sódico anhidro (6,00 g, 42 mmoles) a una solución de 2-metoxibenzaldehído (3,14 g, 23 mmoles) en benceno (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió metanol (30 ml) a la sustancia oleosa obtenida, y a continuación se le añadió borohidruro sódico (0,87 g, 23 mmoles) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, se añadieron solución saturada de cloruro sódico (15 ml) y agua (30 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (20 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, se añadió etanol (25 ml) a la sustancia oleosa obtenida, y a continuación se le añadió ácido clorhídrico 6 N (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió éter dietílico a la sustancia oleosa obtenida, y los cristales resultantes se retiraron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar 3,00 g (60%) del compuesto diana.

IR (KBr) 3300 - 2000, 1606, 1587, 1500, 1465, 1444, 1256 cm^{-1}

De forma similar Clorhidrato de N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)isopropilamina (Compuesto de referencia No. 22-2)



Rendimiento: 89%

IR (KBr) 3352, 2973, 2683, 2554, 2413, 1946, 1693, 1572, 1476, 1388, 1296, 1150, 886, 781 cm^{-1}

5 De forma similar Clorhidrato de N-(furan-2-ilmetil)-N-isopropilamina (Compuesto de referencia No. 22-3)

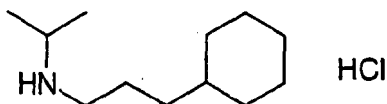
IR (KBr) 2952, 2774, 2573, 2426, 1587, 1447, 1156, 937, 760 cm^{-1}

De forma similar Clorhidrato de N-(tiofen-2-ilmetil)-N-isopropilamina (Compuesto de referencia No. 22-4)

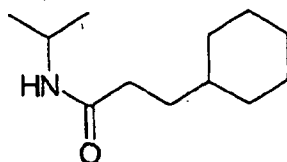
IR (KBr) 2943, 2727, 2680, 2458, 1594, 1232, 986, 735 cm^{-1}

Ejemplo de referencia 23

10 Clorhidrato de N-isopropil-3-ciclohexil-1-propilamina (Compuesto de referencia No. 23-1)



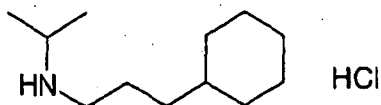
(a) N-Isopropil-3-ciclohexilpropanamida (Compuesto de referencia No. 23-1a)



15 Se añadió cloruro de tionilo (6,0 ml, 82 mmoles) a una solución de ácido 3-ciclohexanopropanoico (5,00 g, 32 mmoles) en cloroformo (50 ml) a temperatura ambiente, y una pequeña cantidad de dimetilformamida se añadió gota a gota a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron una solución de isopropilamina (1,70 g, 29 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml) y N-metilmorfolina (4,5 ml, 40 mmoles) a una solución de la sustancia oleosa obtenida en cloruro de metileno (25 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (120 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N (50 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico 0,1 N (50 ml) y solución saturada de cloruro sódico (20 ml) sucesivamente y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida para dar 6,00 g (95%) del compuesto diana.

IR (KBr) 3304, 2923, 2851, 1637, 1547, 1449 cm^{-1}

25 (b) Clorhidrato de N-isopropil-3-ciclohexil-1-propilamina (Compuesto de referencia No. 23-1)



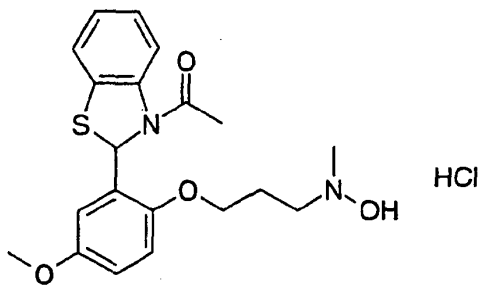
30 Una solución de N-isopropil-3-ciclohexilpropanamida (5,60 g, 29 mmoles) en éter dietílico (50 ml) se añadió gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio (1,40 g, 38 mmoles) en éter dietílico (75 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, a continuación se añadieron agua (1,3 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico 4 N (1,3 ml) y agua (3,9 ml) a la mezcla de reacción sucesivamente en refrigeración con hielo, y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 2 N (28 ml) a una solución de la

sustancia oleosa obtenida en etanol (100 ml) a temperatura ambiente, y el conjunto se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol y éter dietílico a la sustancia oleosa obtenida, y la sustancia insoluble resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y la sustancia oleosa obtenida se trató de la misma manera para eliminar por filtración la sustancia insoluble. Las sustancias insolubles obtenidas se combinaron y se lavaron con acetato de etilo para dar 1,20 g (19%) del compuesto diana.

IR (KBr) 3100 - 2530, 1449 cm^{-1}

Ejemplo 1

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-metilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-1)



Se añadieron carbonato potásico (590 mg, 4,25 mmoles) y yoduro sódico (530 mg, 3,54 mmoles) a una solución de 3-acetil-2-[2-(3-bromopropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (497 mg, 1,18 mmoles) y clorhidrato de N-metilhidroxilamina (209 mg, 2,36 mmoles) en DMF anhidra (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a de 60° a 70°C durante tres horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó con agua dos veces y solución saturada de cloruro sódico sucesivamente y se deshidrató con sulfato sódico anhidro, el acetato de etilo se evaporó a presión reducida, y la sustancia oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 2/1). Se añadió acetato de etilo (2 ml) a la sustancia oleosa obtenida, y se le añadió una solución 4 N (5 ml) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura durante cinco minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron hexano y acetato de etilo a la sustancia oleosa obtenida, la mezcla se agitó, y el sólido precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar 331 mg (66%) del compuesto diana.

IR (KBr) 3416, 1672, 1499, 1466, 1381, 1209, 1041, 750 cm^{-1}

De forma similar Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-2)

Rendimiento: cuantitativamente

IR (puro) 3325, 2957, 2604, 1669, 1497, 1466, 1382, 1280, 1211, 1061, 752 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N,N-bis(2-hidroxietil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-3)

Rendimiento: 91%

IR (KBr) 3331, 2958, 2586, 1664, 1498, 1467, 1369, 1318, 1279, 1244, 1213, 1049, 754 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-bencil-N-(2-hidroxietil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-4)

Rendimiento: 94%

IR (puro) 3308, 2955, 2596, 1671, 1497, 1466, 1382, 1280, 1242, 1211, 1046, 751 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(ciclohexilmetil)-N-(2-hidroxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-5)

Rendimiento: 76%

IR (puro) 3305, 2930, 2601, 1672, 1497, 1466, 1382, 1279, 1211, 1052, 754 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-(3-fenilpropil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-6)

Rendimiento: 56%

IR (puro) 3306, 2952, 2588, 1672, 1497, 1466, 1280, 1243, 1211, 1048, 751 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-(2-feniloxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-7)

5 Rendimiento: 53%

IR (puro) 3306, 2955, 2582, 1668, 1598, 1497, 1466, 1430, 1382, 1280, 1211, 1049, 752 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(ciclopropilmetil)-N-(2-hidroxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-8)

Rendimiento: 73%

10 IR (puro) 3306, 2957, 2589, 1667, 1498, 1467, 1383, 1280, 1211, 1045, 754 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-9)

Rendimiento: 78%

IR (puro) 3307, 2955, 2835, 1668, 1497, 1466, 1383, 1280, 1211, 1055, 752 cm^{-1}

15 Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-metilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto No. 1-10)

Rendimiento: 43%

IR (puro) 3416, 2958, 2723, 1672, 1577, 1499, 1465, 1429, 1381, 1323, 1280, 1242, 1210, 1040, cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(etoxicarbonilmetil)-N-metilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-11)

20 Rendimiento: 80%

IR (puro) 3400, 2941, 2460, 1748, 1673, 1497, 1467, 1381, 1279, 1211, 1048, 752 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(aminocarbonilmetil)-N-metilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-12)

Rendimiento: 85%

25 IR (puro) 3324, 3152, 3010, 2958, 1685 - 1680, 1498, 1466, 1382, 1324, 1279, 1243, 1211, 1047, 751 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(N,N-dimetilaminocarbonilmetil)-N-metilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-13)

Rendimiento: 97%

IR (puro) 2938, 1664, 1498, 1465, 1382, 1279, 1211, 1046, 751 cm^{-1}

30 Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-metoxi-N-metilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-14)

Rendimiento: 59%

IR (KBr) 2948, 2300, 1684, 1500, 1464, 1384, 1284, 1212, 1038, 1013, 750 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-(N,N-dimetilamino)etil)-N-metilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-15)

35 Rendimiento: 59%

IR (KBr) 2961, 2623, 1668, 1466, 1381, 1279, 1242, 1210, 1040, 750 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N,N-dipentilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto No. 1-16)

Rendimiento: 91%

IR (puro) 2957, 2594, 1672, 1497, 1466, 1382, 1324, 1280, 1243, 1210, 1046, 752 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-bencil-N-(2-metiltioetil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-17)

Rendimiento: 43%

IR (puro) 2952, 2455, 1672, 1497, 1466, 1381, 1280, 1211, 1044, 750 cm^{-1}

5 Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(benciloxycarbonilmetil)-N-metilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-18)

Rendimiento: 50%

IR (puro) 2581, 1749, 1673, 1279, 1211, 807, 751, 699 cm^{-1}

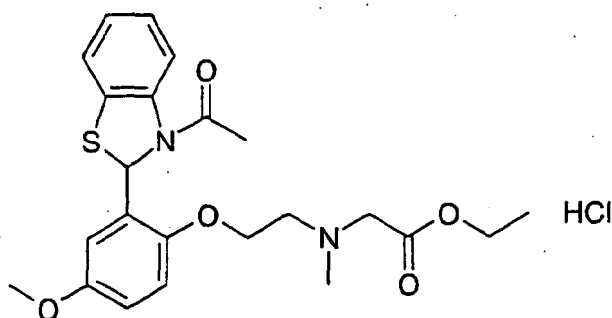
3-Acetil-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 1-19)

10 Rendimiento: 67%

IR (KBr) 3187, 2864, 1681, 1574, 1500, 1465, 1379, 1217 cm^{-1}

Ejemplo 2

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(2-(N-(etoxicarbonilmetil)-N-metilamino)etoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 2-1)



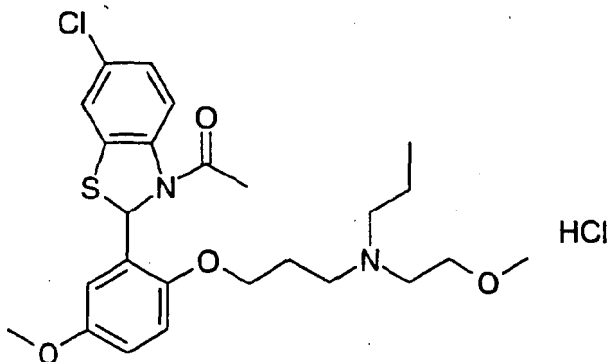
15

El compuesto diana (261 mg, 44%) se obtuvo a partir de 3-acetil-2-[2-(3-bromoetoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (500 mg) mediante un método similar al Ejemplo 1.

IR (puro) 2577, 1748, 1673, 1282, 1211, 1106, 809, 752 cm^{-1}

Ejemplo 3

20 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-metoxietil)-N-n-propilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-1)



25

Se añadieron carbonato potásico (229 mg, 1,64 mmoles) y yoduro sódico (493 mg, 3,27 mmoles) a una solución de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (451 mg, 1,09 mmoles) y N-(2-metoxietil)-n-propilamina (259 mg, 2,18 mmoles) en dimetilformamida anhidra a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a de 60° a 70°C durante 3,5 horas, y a continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió

- agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La capa orgánica se lavó con agua dos veces y solución saturada de cloruro sódico sucesivamente y se deshidrató con sulfato sódico anhidro, el acetato de etilo se evaporó a presión reducida, y la sustancia oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo). Se añadió cloroformo (2 ml) a la sustancia oleosa obtenida, y se le añadió una solución 4 N (5 ml) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura durante cinco minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron éter etílico y acetato de etilo a la sustancia oleosa obtenida, y el sólido precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar 349 mg (60%) del compuesto diana.
- IR (KBr) 2937, 2460, 1684, 1501, 1464, 1378, 1215, 1041, 811 cm^{-1}
- 10** De forma similar Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxi-etil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-2)
- Rendimiento: 66%
- IR (KBr) 3288, 2605, 1684, 1420, 1380, 1217, 1056, 811, 745 cm^{-1}
- 15** Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-ciclopropilmetil)-N-(2-hidroxi-etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-3)
- Rendimiento: 60%
- IR (puro) 3307, 2955, 2593, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1059, 810, 754 cm^{-1}
- Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-ciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-4)
- 20** Rendimiento: 48%
- IR (KBr) 3297, 2596, 1685, 1214, 1060, 1043, 811 cm^{-1}
- Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-etil-N-(2-hidroxi-etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-5)
- Rendimiento: 48%
- 25** IR (KBr) 3306, 2648, 1684, 1217, 1094, 1040, 811 cm^{-1}
- Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(1-etilpropil)-N-(2-hidroxi-etil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-6)
- Rendimiento: 30%
- IR (KBr) 3288, 2971, 1683, 1497, 1464, 1378, 1282, 1212, 1061, 810 cm^{-1}
- 30** Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(3-hidroxipropil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-7)
- Rendimiento: 48%
- IR (KBr) 3388, 1684, 1216, 1056, 811 cm^{-1}
- 35** Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-8)
- Rendimiento: 63%
- IR (puro) 3305, 2973, 2834, 1674, 1497, 1464, 1378, 1281, 1210, 1057, 810, 754 cm^{-1}
- Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxi-etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-9)
- 40** Rendimiento: 46%
- IR (KBr) 3368, 2952, 2831, 1684, 1500, 1464, 1378, 1217, 1042, 814 cm^{-1}
- Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxi-etil)-N-n-propilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-10)

Rendimiento: 78%

IR (puro) 3312, 2963, 2619, 1672, 1497, 1463, 1377, 1210, 1045, 810, 751 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-(2-metilpropil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-11)

Rendimiento: 61%

5 IR (KBr) 3308, 2600, 1684, 1213, 1094, 1057, 811 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-hidroxiacetilazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-12)

Rendimiento: 60%

IR (KBr) 3346, 2600 - 2500, 1684, 1215, 1041, 811 cm^{-1}

10 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-metoximetilazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-13)

Rendimiento: 64%

IR (KBr) 3424, 2600-2400, 1676, 1210, 1094, 1044, 810 cm^{-1}

15 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((3S)-hidroxiazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-14)

Rendimiento: 92%

IR (puro) 3306, 2956, 2594, 1673, 1498, 1463, 1378, 1211, 1044, 810, 755 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-metoxicarbonilazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-15)

20 Rendimiento: 82%

IR (KBr) 2545, 1747, 1678, 1236, 1210, 1044, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-n-butil-N-(2-hidroxietil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto No. 3-16)

Rendimiento: 95%

25 IR (puro) 3306, 2960, 2604, 1673, 1498, 1464, 1378, 1210, 1058, 810, 755 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-ciclopentil-N-(2-hidroxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-17)

Rendimiento: 49%

IR (puro) 3306, 2957, 2594, 1675, 1497, 1464, 1377, 1282, 1210, 1046, 810, 754 cm^{-1}

30 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxil-1-(hidroximetil)etil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-18)

Rendimiento: 72%

IR (KBr) 3315, 2950, 1680, 1500, 1464, 1377, 1211, 1043, 809 cm^{-1}

35 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-ciclopropil-N-(2-hidroxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-19)

Rendimiento: 87%

IR (puro) 3326, 2956, 2579, 2485, 1674, 1498, 1464, 1378, 1211, 1042, 810, 755 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(1,1-dimetil-2-hidroxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-20)

Rendimiento: 82%

IR (KBr) 3210, 2958, 2865, 1679, 1501, 1463, 1378, 1298, 1211, 1049, 808 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-(3-metilbutil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-21)

Rendimiento: 80%

5 IR (puro) 3304, 2958, 2596, 1676, 1498, 1464, 1378, 1281, 1210, 1094, 810, 754 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-((1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-22)

Rendimiento: 72%

IR (puro) 3334, 2458, 1673, 1211, 1058, 1045, 810 cm^{-1}

10 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-etil-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-23)

Rendimiento: 88%

IR (KBr) 2943, 2643, 1673, 1573, 1498, 1464, 1378 cm^{-1}

3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-24)

15 Rendimiento: 79%

IR (KBr) 3418, 2943, 2643, 1673, 1573, 1498, 1464, 1378 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-25)

Rendimiento: 81%

20 IR (puro) 2466, 1673, 1210, 1116, 1045, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-bencil-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto No. 3-26)

Rendimiento: 89%

IR (puro) 2942, 2498, 1674, 1497, 1464, 1377, 1210, 1045, 810, 752 cm^{-1}

25 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-ciclohexil-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-27)

Rendimiento: 57%

IR (puro) 2939, 2487, 1674, 1497, 1464, 1377, 1210, 1052, 810, 752 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-28)

30 Rendimiento: 71%

IR (KBr) 2964, 2776, 2450, 1680, 1499, 1462, 1377, 1211, 1054, 811 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isobutil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-29)

Rendimiento: 79%

35 IR (puro) 2592, 1674, 1210, 1117, 1043, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-etil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-30)

Rendimiento: 81%

IR (puro) 2600 - 2400, 1674, 1210, 1114, 1046, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-benciloxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto No. 3-31)

Rendimiento: 73%

IR (puro) 2500 - 2400, 1674, 1210, 1106, 1046, 810, 751, 700 cm^{-1}

5 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-(2-(3-(N-(3-ciclohexilpropil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-32)

Rendimiento: 61%

IR (KBr) 2922, 2608, 1676, 1498, 1464, 1378, 1210 cm^{-1}

10 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-33)

IR (puro) 2600-2400(b), 1675, 1210, 1108, 1046, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(ciclopropilmetil)-N-(2-metoxietil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-34)

Rendimiento: 73%

15 IR (puro) 2936, 2588, 1676, 1499, 1464, 1377, 1210, 1040, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N,N-bis(2-etoxietil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto No. 3-35)

Rendimiento: 99%

IR (puro) 2973, 2878, 2459, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1118, 1047, 810, 754 cm^{-1}

20 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxibencil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-36)

Rendimiento: 45%

IR (puro) 2941, 2506, 1675, 1605, 1590, 1498, 1464, 1378, 1282, 1050, 754 cm^{-1}

25 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(piridil-2-ilmetil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-37)

Rendimiento: 64%

IR (puro) 2961, 2457, 2062, 1674, 1618, 1497, 1464, 1379, 1282, 1212, 1056, 754 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(furan-2-ilmetil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-38)

30 Rendimiento: 67%

IR (puro) 2943, 2495, 1675, 1574, 1498, 1464, 1378, 1211, 810, 751 cm^{-1}

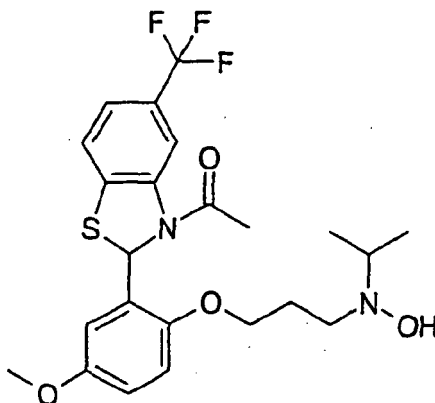
Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-(2-(3-(N-isopropil-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 3-39)

Rendimiento: 38%

35 IR (puro) 2941, 2496, 1668, 1574, 1498, 1465, 1378, 1282, 1210, 1054, 809 cm^{-1}

Ejemplo 4

3-Acetil-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-5-trifluorometilbenzotiazolina (Compuesto No. 4-1)



El compuesto diana (231 mg, 53%) se obtuvo a partir de 3-acetil-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]-5-trifluorometilbenzotiazolina (400 mg) mediante un método similar al Ejemplo 3.

IR (KBr) 3200, 2972, 1675, 1596, 1501 cm^{-1}

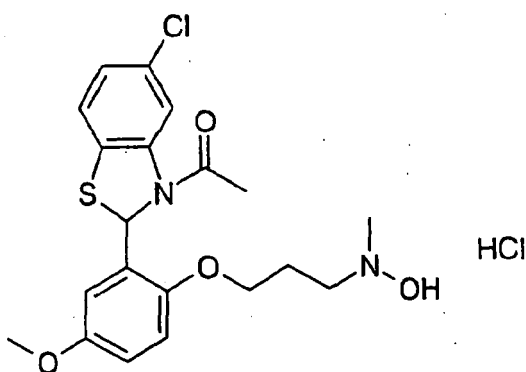
- 5 De forma similar Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-5-trifluorometilbenzotiazolina (Compuesto No. 4-2)

Rendimiento: 50%

IR (KBr) 3338, 2970, 2632, 1680, 1595, 1499, 1430, 1323 cm^{-1}

Ejemplo 5

- 10 Clorhidrato de 3-acetil-5-cloro-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 5-1)



El compuesto diana (376 mg, 58%) se obtuvo a partir de 3-acetil-5-cloro-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (551 mg) mediante un método similar al Ejemplo 3.

- 15 IR (puro) 2944, 2834, 1680, 1497, 1463, 1408, 1379, 1282, 1211, 754 cm^{-1}

De forma similar Clorhidrato de 3-acetil-5-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 5-2)

Rendimiento: 87%

IR (puro) 2937, 2619, 2494, 1682, 1497, 1463, 1408, 1380, 1323, 1282, 1240, 1106, 1043, 754 cm^{-1}

- 20 Clorhidrato de 3-acetil-5-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 5-3)

Rendimiento: 92%

IR (puro) 3304, 2953, 2624, 1678, 1498, 1463, 1380, 1282, 1211, 1055, 754 cm^{-1}

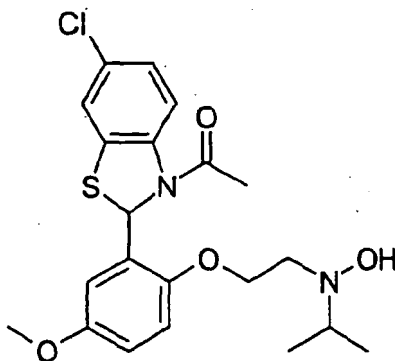
Clorhidrato de 3-acetil-5-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-n-propilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 5-4)

Rendimiento: 65%

IR (KBr) 3347, 2965, 2624, 1680, 1499, 1464, 1379, 1283, 1211, 1053, 807 cm^{-1}

5 Ejemplo 6

3-Acetil-6-cloro-2-[2-(2-(N-hidroxi-N-isopropilamino)etoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 6-1)



El compuesto diana (234 mg, 59%) se obtuvo a partir de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(2-bromoetoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (400 mg) mediante un método similar al Ejemplo 3.

10 IR (KBr) 3233, 2971, 1679, 1592, 1574, 1495, 1463, 1378, 1210, 1052, 810, 756 cm^{-1}

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(2-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-etoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 6-2)

Rendimiento: 76%

IR (puro) 3306, 2951, 2614, 1676 cm^{-1}

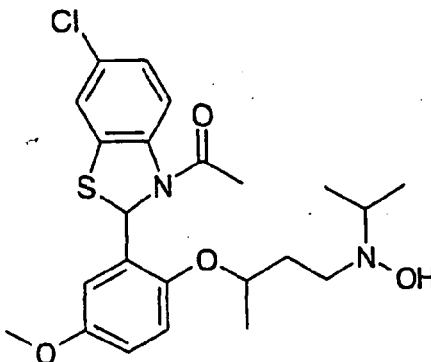
15 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(2-(N-((1S)-2-hidroxi-1-isopropiletil)amino)-etoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 6-3)

Rendimiento: 75%

IR (puro) 3322, 2800-2600, 1674, 1210, 1095, 810 cm^{-1}

Ejemplo 7

20 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)-1-metilpropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 7-1)



El compuesto diana (397 mg, 28%) se obtuvo a partir de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(1-metil-3-p-toluenosulfoniloxipropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (1,70 g) mediante un método similar al Ejemplo 3.

IR (KBr) 3280, 2975, 2935, 2835, 1679, 1573, 1494, 1465; 1377, 1210, 810, 756 cm^{-1}

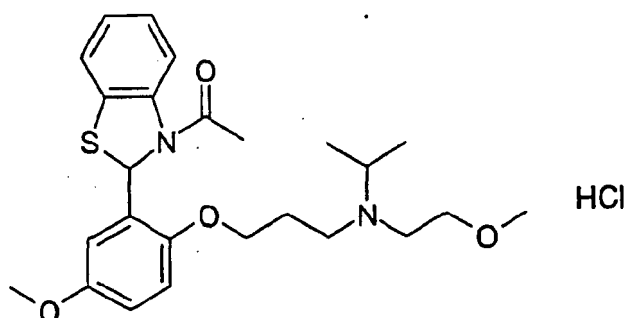
De forma similar Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxi-etil)-N-isopropilamino)-1-metilpropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 7-2)

Rendimiento: 40%

5 IR (puro) 3317, 2975, 2630, 1677, 1574, 1495, 1465, 1377, 1209, 1040, 810 cm^{-1}

Ejemplo 8

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 8-1)



10 El compuesto diana (474 mg, 81%) se obtuvo a partir de 3-acetil-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (500 mg) mediante un método similar al Ejemplo 3.

IR (puro) 2934, 2834, 2454, 1674, 1577, 1498, 1466, 1380, 1279, 1210, 1116, 1044, 751 cm^{-1}

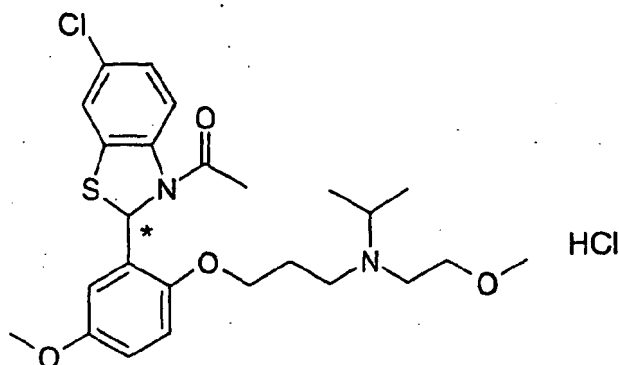
De forma similar Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 8-2)

15 Rendimiento: 76%

IR (puro) 2968, 2871, 2479, 1674, 1592, 1577, 1497, 1466 1322 cm^{-1}

Ejemplo 9

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-1)



20 El compuesto diana (1,53 g, 80%) se obtuvo a partir de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (1,50 g) mediante un método similar al Ejemplo 3.

IR (KBr) 2938, 2835, 2607, 2495, 1677, 1499, 1465 cm^{-1}

25 De forma similar Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxi-etil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-2)

Rendimiento: 78%

IR (puro) 3307, 2939, 2609, 1687, 1497, 1465, 1376, 1211, 1061, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-3)

5 Rendimiento: 49%

IR (puro) 2973, 2940, 2881, 2602, 2479, 1675, 1592, 1574, 1498, 1464 cm^{-1}

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(tiofen-2-ilmetil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-4)

Rendimiento: 14%

10 IR (puro) 2937, 2478, 1675, 1499, 1464, 1377, 1238, 1043, 809, 711 cm^{-1}

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(furan-2-ilmetil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-5)

Rendimiento: 62%

IR (puro) 2970, 2471, 1677, 1499, 1465, 1347, 1210, 1043, 809, 747 cm^{-1}

15 Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-hidroximetilazolan-1-il)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-6)

Rendimiento: 36%

IR (puro) 3331, 2951, 2619, 1674, 1465, 1348, 1239, 1043, 810 cm^{-1}

20 Clorhidrato de (+)-3-acetil-2-[2-(3-((2S)-2-aminocarbonilazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto No. 9-7)

Rendimiento: 60%

IR (puro) 3376, 2958, 1681, 1577, 1465, 1378, 1211, 1044, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-metoxicarbonilazolan-1-il)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-8)

25 Rendimiento: 71%

IR (puro) 2955, 2855, 2554, 1747, 1679, 1574, 1465, 1348, 1210, 1045, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-metoximetilazolan-1-il)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-9)

Rendimiento: 70%

30 IR (puro) 2940, 2836, 2610, 1676, 1574, 1465, 1348, 1238, 1041, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-etil-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-10)

Rendimiento: 19%

IR (KBr) 2962, 2640, 2492, 1677, 1500, 1465, 1377, 1210, 1045, 810 cm^{-1}

35 Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-(2-(3-(N,N-diisopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-11)

Rendimiento: 10%

IR (KBr) 2964, 2653, 1679, 1499, 1465, 1377, 1210, 1047, 810 cm^{-1}

40 Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-metilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-12)

Rendimiento: 74%

IR (puro) 2965, 1681, 1498, 1465, 1376, 1211, 1047, 810 cm^{-1}

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-dimetilaminocarbonilazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-13)

Rendimiento: 67%

5 IR (KBr) 2954, 1656, 1574, 1464, 1379, 1159, 1042, 809 cm^{-1}

Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-14)

Rendimiento: 35%

IR (KBr) 3331, 2957, 2639, 1676, 1499, 1465, 1379, 1210, 1056, 810 cm^{-1}

10 Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-15)

Rendimiento: 16%

IR (KBr) 3347, 2942, 1678, 1499, 1465, 1378, 1210, 1044, 810 cm^{-1}

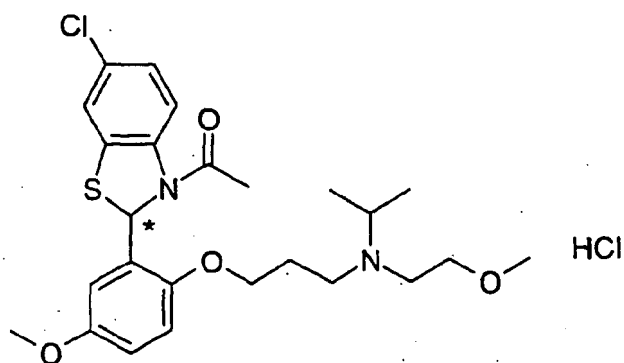
15 Clorhidrato de (+)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 9-16)

Rendimiento: 51%

IR (KBr) 3319, 2957, 2633, 1676, 1500, 1465, 1377, 1210, 1050, 810 cm^{-1}

Ejemplo 10

20 Clorhidrato de (-)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 10-1)



El compuesto diana (790 mg, 56%) se obtuvo a partir de (-)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (1,09 g) mediante un método similar al Ejemplo 3.

IR (puro) 2939, 2487, 1675, 1498, 1464, 1210, 1116, 1042, 810 cm^{-1}

25 De forma similar Clorhidrato de (-)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 10-2)

Rendimiento: 60%

IR (KBr) 3294, 2936, 2591, 1688, 1497, 1465, 1374, 1283, 1211, 1061, 810 cm^{-1}

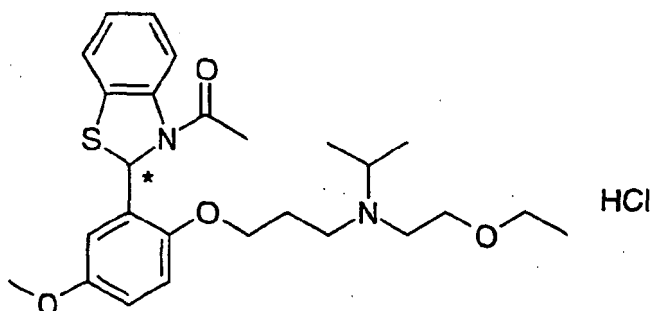
30 Clorhidrato de (-)-3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 10-3)

Rendimiento: 61%

IR (puro) 2973, 2936, 2881, 2617, 2486, 1717, 1676, 1592, 1573, 1498, 1464 cm^{-1}

Ejemplo 11

Clorhidrato de (+)-3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 11-1)



- 5 El compuesto diana (677 mg, 52%) se obtuvo a partir de (+)-3-acetil-2-[2-(3-cloropropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (966 mg) mediante un método similar al Ejemplo 3.

IR (puro) 2968, 2611, 1967, 1675, 1592, 1577, 1497, 1466, 1380, 1278, 1210, 1160, 1107, 1046, 750 cm^{-1}

De forma similar Clorhidrato de (+)-3-acetil-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 11-2)

- 10 Rendimiento: 95%

IR (puro) 2968, 2611, 1967, 1675, 1592, 1577, 1497, 1466, 1380, 1211, 1117, 1046, 751 cm^{-1}

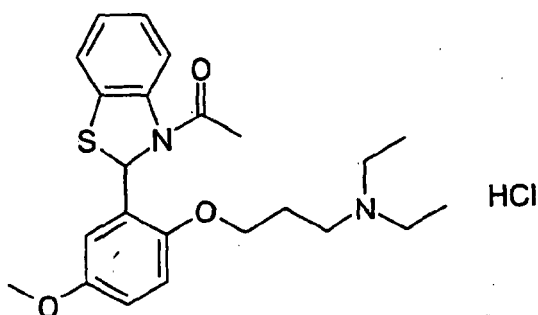
Clorhidrato de (+)-3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 11-3)

Rendimiento: 37%

- 15 IR (puro) 3321, 2963, 2621, 1672, 1592, 1497, 1382, 1211, 1047, 752 cm^{-1}

Ejemplo 12

Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N,N-dietilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto No. 12-1)



- 20 Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (470 mg, 2,32 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y una solución de 3-dimetilamino-1-propanol (0,35 ml, 2,32 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml) se añadieron a una solución de 3-acetil-2-(3-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (700 mg, 2,32 mmoles) y trifetilfosfina (609 mg, 2,32 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) sucesivamente a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante dos días. La mezcla de reacción se concentró, y la sustancia oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo/metanol = 20/1). Se añadió acetato de etilo (2 ml) a la sustancia oleosa obtenida, y se le añadió una solución 4 N (5 ml) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura durante 10 minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 775 mg (74%) del compuesto diana.

IR (puro) 2944, 2581, 2468, 1672, 1498, 1466, 1382, 1279, 1244, 1210, 1044, 752 cm^{-1}

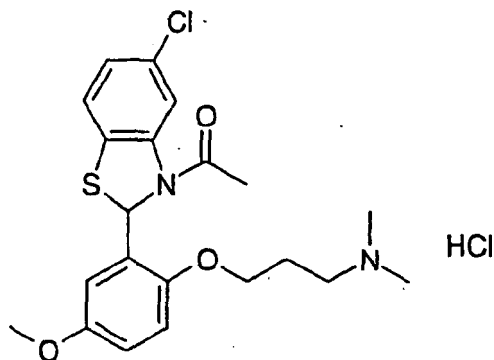
Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-metoxifenil]-benzotiazolina (Compuesto No. 12-2)

Rendimiento: 62%

IR (KBr) 2967, 2370, 1676, 1496, 1464, 1382, 1351, 1283, 1210, 1030, 754 cm^{-1}

Ejemplo 13

Clorhidrato de 3-acetil-5-cloro-2-[2-(3-(dimetilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 13-1)



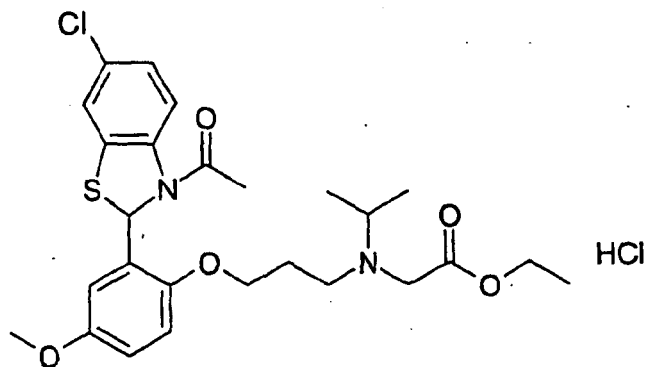
5

El compuesto diana (407 mg, 50%) se obtuvo a partir de 3-acetil-5-cloro-2-(3-hidroxi-5-metoxifenil)benzotiazolina (600 mg) mediante un método similar al Ejemplo 7.

IR (KBr) 2961, 2572, 2510, 2449, 1683, 1496, 1464, 1376, 1315, 1211, 1042, 842 cm^{-1}

Ejemplo 14

10 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-etoxicarbonilmetil-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 14-1)

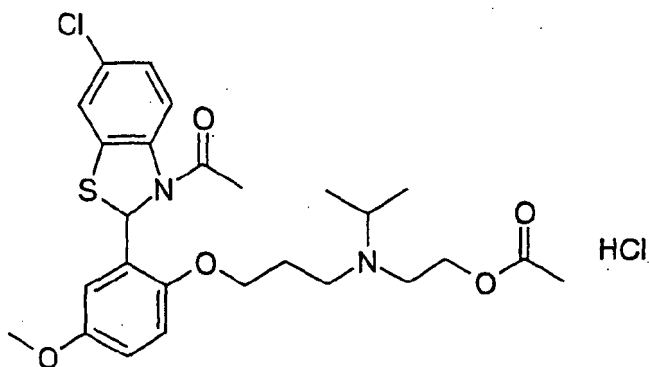


15 Se añadieron carbonato potásico (299 mg, 2,16 mmoles) y bromoacetato de etilo (0,13 ml, 1,13 mmoles) a una solución de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (compuesto descrito en el Ejemplo 3) (474 mg, 1,08 mmoles) en dimetilformamida anhidra a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con éter dietílico (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua dos veces y solución saturada de cloruro sódico sucesivamente y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El éter dietílico se evaporó a presión reducida, y la sustancia oleosa obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: hexano/acetato de etilo = 1/1). Se añadió metanol (2 ml) a la sustancia oleosa obtenida, y se le añadió una solución al 10% (5 ml) de cloruro de hidrógeno en metanol con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura durante cinco minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 542 mg (90%) del compuesto diana.

20 IR (puro) 3406, 2942, 2458, 1747, 1674, 1498, 1464, 1378, 1210, 1042, 810, 753 cm^{-1}

25 Ejemplo 15

Clorhidrato de 2-[2-(3-(N-(2-acetoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-3-acetil-6-clorobenzotiazolina (Compuesto No. 15-1)

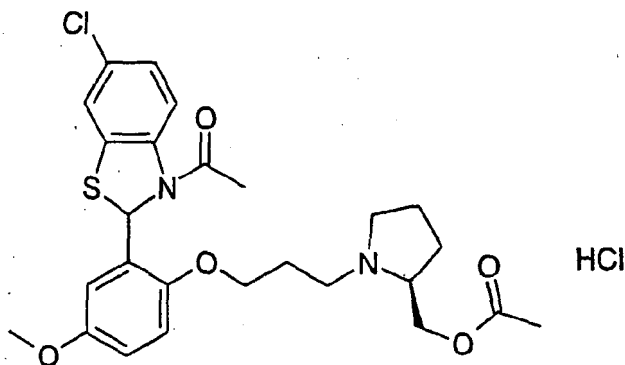


Se añadió anhídrido acético (0,26 ml, 2,91 mmoles) a una solución de clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (300 mg, 0,58 mmoles) en piridina (0,47 ml, 5,80 mmoles) en refrigeración con hielo, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. La sustancia oleosa obtenida se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y a continuación una solución 4 N (0,5 ml) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 277 mg (92%) del compuesto diana.

IR (puro) 2604, 1745, 1676, 1211, 1050, 810 cm^{-1}

Ejemplo 16

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-acetoximetilazolan-1-il)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 16-1)

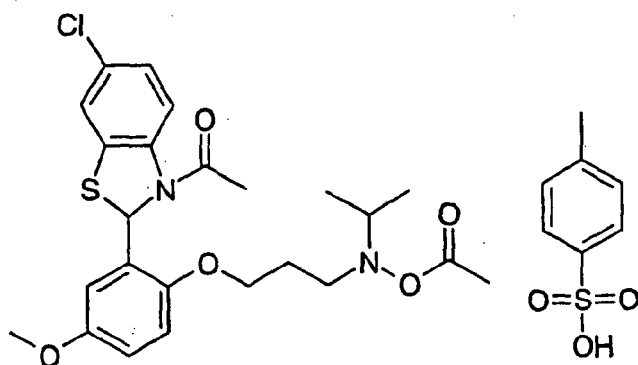


El compuesto diana (556 mg, 95%) se obtuvo a partir de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-((2S)-2-hidroximetilazolan-1-il)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (500 mg) mediante un método similar al Ejemplo 15.

IR (KBr) 2594, 1745, 1676, 1210, 1045, 810 cm^{-1}

Ejemplo 17

p-Toluenosulfonato de 2-[2-(3-(N-acetoxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-3-acetil-6-clorobenzotiazolina (Compuesto No. 17-1)

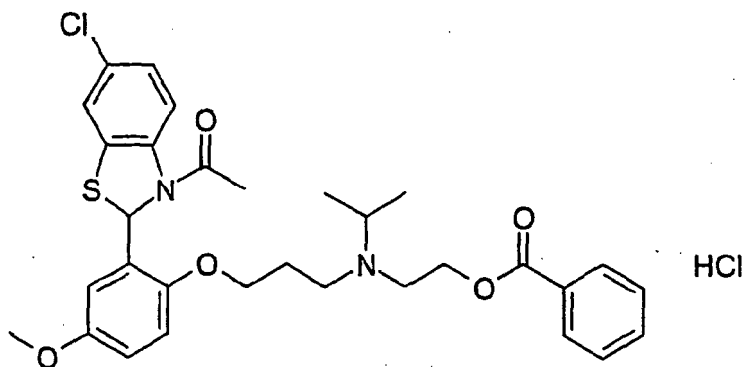


El compuesto diana (266 mg, 60%) se obtuvo a partir de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (300 mg) mediante un método similar al Ejemplo 15.

IR (KBr) 3700 - 2000, 1805, 1722, 1679, 1573, 1499, 1464 cm^{-1}

5 Ejemplo 18

Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-fenilcarboxietil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 18-1)



- 10 Se añadió cloruro de benzoilo (0,20 ml, 1,20 mmoles) a una solución de clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (300 mg, 0,58 mmoles) y piridina (0,39 ml, 4,70 mmoles) en cloruro de metileno (0,5 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura durante dos horas, a continuación se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, y el acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: acetato de etilo/metanol = 10/1). La sustancia oleosa obtenida se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y se le añadió una solución 4 N (0,5 ml) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo en refrigeración con hielo. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 211 mg (62%) del compuesto diana.

IR (puro) 2456, 1721, 1674, 1272, 1210, 1110, 1044, 810, 754, 712 cm^{-1}

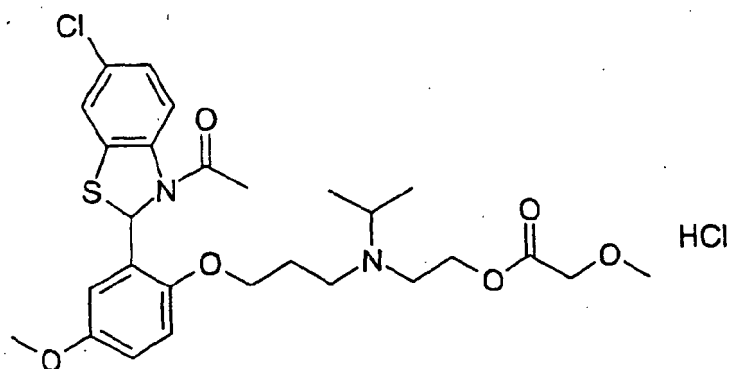
- 20 De forma similar Clorhidrato de 3-acetil-2-[2-(3-(N-(2-terc-butilcarboniloxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-6-clorobenzotiazolina (Compuesto No. 18-2)

Rendimiento: cuantitativamente

IR (puro) 2494, 1730, 1678, 1465, 1282, 1158, 1045, 811 cm^{-1}

Ejemplo 19

- 25 Clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxiacetoxietil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 19-1)

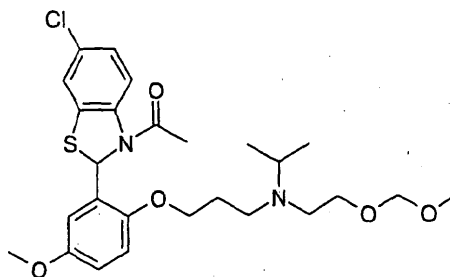


Se añadió cloruro de metoxiacetilo (0,08 ml, 0,87 mmoles) a una solución de clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietyl)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (300 mg, 0,58 mmoles) en trietilamina (0,41 ml, 2,90 mmoles) y cloruro de metileno (1,0 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, a continuación se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro. El acetato de etilo se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: cloroformo/metanol = 50/1). La sustancia oleosa obtenida se disolvió en acetato de etilo (1 ml), y a continuación se le añadió una solución 4 N (0,2 ml) de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo en refrigeración con hielo. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 340 mg (cuantitativamente) del compuesto diana.

IR (puro) 2477, 1757, 1676, 1281, 1127, 1043, 810 cm^{-1}

Ejemplo 20

3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-(N-(2-metoximetiloxi-etil))amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 20-1)



Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,01 mmoles) y éter clorodimetílico (0,05 ml, 0,55 mmoles) a una solución de clorhidrato de 3-acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietyl)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (235 mg, 0,46 mmoles) en cloruro de metileno (2,0 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, a continuación se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) a la mezcla de reacción, y el conjunto se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro sódico (50 ml) y se deshidrató con sulfato de magnesio anhidro, y el acetato de etilo se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: cloroformo/metanol = 20/1) para dar 124 mg (52%) del compuesto diana.

IR (puro) 1682, 1234, 1151, 1108, 1043, 810 cm^{-1}

De forma similar 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-(2-metoxietoximetoxi)-etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina (Compuesto No. 20-2)

Rendimiento: 71%

IR (puro) 1681, 1210, 1161, 1044, 810 cm^{-1}

Ejemplos de formulación

A continuación se muestran ejemplos de formulación generales del presente compuesto.

1) Comprimido

Formulación 1 en 100 mg

Presente compuesto	1 mg
Lactosa	66,4 mg
Almidón de maíz	20 mg
Carboximetilcelulosa cálcica	6 mg
Hidroxiopropilcelulosa	4 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg

- 5 Los comprimidos de acuerdo con la formulación anterior están recubiertos con 2 mg/comprimido de un agente de recubrimiento (un agente de recubrimiento ordinario tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol o resina de silicona) para obtener comprimidos recubiertos deseados. (Lo mismo se aplica a los comprimidos mencionados a continuación.) Los comprimidos deseados pueden obtenerse cambiando apropiadamente las cantidades del presente compuesto y los aditivos.

2) Cápsula

10 Formulación 1 en 150 mg

Presente compuesto	5 mg
Lactosa	145 mg

Las cápsulas deseadas pueden obtenerse cambiando apropiadamente la proporción de mezclado del presente compuesto con respecto a lactosa.

Ensayos farmacológicos

- 15 1. ensayos de actividad agonista del receptor opioide κ en sistema de medición de la actividad de unión a GTP

Jinmin Zhu et al., describieron un método de evaluación de actividades agonistas de fármacos sobre un receptor opioide κ en el que se usa guanosin 5'-trifosfato (GTP) radiomarcado con un receptor opioide κ humano, en J. Pharmac. Exp. Ter., 282, 676-684 (1997). Las actividades (acciones) agonistas del receptor opioide κ de los compuestos de ensayo se evaluaron de acuerdo con el método descrito en la bibliografía mencionada anteriormente.

20

Preparación del tampón de incubación

Ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES, 4,77 g), cloruro de magnesio hexahidrato (2,03 g), cloruro sódico (5,84 g), etilendiaminadiacetato disódico (EDTA - 2Na, 0,37 g), DL-ditiotreitol (DTT, 0,15 g) y albúmina de suero bovino (BSA, 1,0 g) se disolvieron en agua ultrapura, el pH se ajustó a 7,4 con hidróxido sódico, y se añadió agua ultrapura adicional a la mezcla de modo que una cantidad total era de un litro para preparar un tampón de incubación.

25

Preparación de dimetilsulfóxido al 10%-tampón de incubación

Nueve volúmenes del tampón de incubación se añadieron a un volumen de dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar DMSO al 10%-tampón de incubación.

30

Preparación de tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM

Clorhidrato de Tris(hidroximetil)aminometano (TRIZA-HCl, 66,1 g) y Tris(hidroximetil)aminometano (TRIZA-Base, 9,7 g) se disolvieron en agua ultrapura de modo que una cantidad total era de 10 litros para preparar un tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4).

Preparación de la solución de preparación de membrana del receptor κ

35

Una preparación de membrana del receptor opioide κ humano (100 unidades/ml) se diluyó 60 veces con el tampón de incubación en refrigeración con hielo para preparar una solución de preparación de membrana del receptor

opioide κ humano. La solución de preparación de membrana se conservó en refrigeración con hielo.

Preparación de la solución del compuesto de ensayo

5 Un compuesto de ensayo se disolvió en DMSO al 100% para preparar una solución de compuesto de ensayo 10^{-3} M, y a continuación el tampón de incubación se añadió a la solución de compuesto de ensayo 10^{-3} M para preparar una solución de compuesto de ensayo 10^{-4} M. A continuación, el dimetilsulfóxido al 10%-tampón de incubación se añadió a la solución de compuesto de ensayo 10^{-4} M para preparar una solución de compuesto de ensayo 10^{-5} M, 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M o 10^{-9} M.

Preparación de solución del fármaco de control positivo ((-)-U-50488)

10 Un fármaco (-)-U50488 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 224, 7-12 (1983)), que se sabe que es un agonista del receptor opioide κ , se usó como fármaco de control positivo en los ensayos.

15 El (-)-U-50488 se disolvió en DMSO al 100% para preparar una solución de fármaco de control positivo 10^{-3} M, y a continuación el tampón de incubación se añadió a la solución de fármaco de control positivo 10^{-3} M para preparar una solución de fármaco de control positivo 10^{-4} M. A continuación, el DMSO al 10%-tampón de incubación se añadió a la solución de fármaco de control positivo 10^{-4} M para preparar una solución de fármaco de control positivo 10^{-6} M.

Preparación de solución de guanosin 5'-difosfato (GDP)

Se disolvió GDP en agua ultrapura para preparar una solución de GDP 10^{-3} M, y el tampón de incubación se añadió a la solución de GDP 10^{-3} M para preparar una solución de GDP 10^{-5} M.

Preparación de reactivo radiomarcado

20 [35 S]GTP γ S 10^{-3} M se diluyó con el tampón de incubación para preparar reactivo radiomarcado 10^{-9} M.

Método de ensayo

1. El tampón de incubación (50 μ l), la solución de GDP 10^{-5} M (50 μ l), la solución de preparación de membrana del receptor opioide κ humano (300 μ l), la solución de compuesto de ensayo y el reactivo radiomarcado 10^{-9} M (50 μ l) se introdujeron en un tubo de vidrio, y a continuación la mezcla se incubó a 30°C durante 60 minutos.

25 2. El tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,4) se añadió a la mezcla para detener la reacción, la mezcla de reacción se filtró por aspiración con un filtro GF/B, y a continuación el residuo en el filtro GF/B se lavó con el tampón Tris-ácido clorhídrico 50 mM (3 ml) tres veces.

3. El filtro GF/B se secó al aire, y a continuación el residuo en el filtro GF/B se recogió con un dispensador automático y se transfirió a un vial.

30 4. Scintisol EX-H (5ml) se introdujo en el vial para preparar una solución de muestra, y a continuación la radiactividad en la solución de muestra se midió con un contador de centelleo líquido durante un minuto. La radiactividad se expresó en "cpm" (recuentos por minuto).

Fórmula de cálculo de la actividad agonista del receptor opioide κ

35 Cada actividad agonista del compuesto de ensayo sobre el receptor opioide κ se expresó en porcentaje de unión a [35 S]GTP γ S cuando la unión a [35 S]GTP γ S de (-)-U50488 10^{-6} M era del 100%. Concretamente, la unión a [35 S]GTP γ S se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$\% \text{ de unión a } [^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S} = \left[\frac{\text{unión a } [^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S del compuesto de ensayo (cpm)} - \text{unión a } [^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S del disolvente (cpm)}}{\text{unión a } [^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S del fármaco de control positivo ((-)-U50488) } 10^{-6} \text{ M (cpm)} - \text{unión a } [^{35}\text{S}]\text{GTP } \gamma \text{ S del disolvente (cpm)}} \right] \times 100$$

40 Resultados del ensayo

La Tabla 1 muestra las actividades de unión (agonista del receptor opioide κ) a [35 S]GTP γ S (%) cuando se usaron los compuestos de ensayo (compuestos No. 3-2, 3-11, 3-12, 3-14, 3-25, 3-33, 3-38, 4-2, 5-3, 7-2, 8-1, 9-1, 9-2, 9-3, 9-4, 9-5, 9-10, 9-11, 9-12, 9-16, 10-1, 10-2, 10-3, 11-1, 11-3, 20-1 y 20-2) cuya concentración era 10^{-9} M respectivamente, como ejemplos de los resultados del ensayo.

45

Tabla 1

Compuesto de ensayo	% de unión a [³⁵ S]GTP γ S
Compuesto No. 3-2	66,5
Compuesto No. 3-11	53,7
Compuesto No. 3-12	75,6
Compuesto No. 3-14	59,8
Compuesto No. 3-25	67,9
Compuesto No. 3-33	75,8
Compuesto No. 3-38	58,4
Compuesto No. 4-2	65,1
Compuesto No. 5-3	51,2
Compuesto No. 7-2	62,9
Compuesto No. 8-1	103,0
Compuesto No. 9-1	93,2
Compuesto No. 9-2	103,9
Compuesto No. 9-3	117,5
Compuesto No. 9-4	72,1
Compuesto No. 9-5	132,5
Compuesto No. 9-10	116,8
Compuesto No. 9-11	55,0
Compuesto No. 9-12	107,9
Compuesto No. 9-16	57,2
Compuesto No. 10-1	50,5
Compuesto No. 10-2	65,8
Compuesto No. 10-3	55,7
Compuesto No. 11-1	66,8
Compuesto No. 11-3	85,1
Compuesto No. 20-1	65,1
Compuesto No. 20-2	50,5

(Los valores en la Tabla 1 son el promedio de ensayos duplicados una vez.)

- 5 Tal como se muestra en la Tabla 1, los presentes compuestos muestran excelentes actividades (acciones) agonistas del receptor opiode κ .

2. Ensayos de acción antinociceptiva mediante método de contorsión por ácido acético en ratón

Un método de contorsión por ácido acético en ratón de Anderson et al. (Fed. Proc., 18, 412 (1985)) se usa ampliamente como un método de evaluación de los efectos analgésicos de fármacos. Por consiguiente, se llevaron a

cabo ensayos de acción antinociceptiva de los compuestos de ensayo usando el método de contorsión por ácido acético en ratón, y se evaluaron los efectos analgésicos de los compuestos de ensayo.

Preparación de solución de ácido acético al 0,7%

Se añadió solución salina fisiológica a ácido acético al 99,7% para preparar una solución de ácido acético al 0,7%.

5 Método experimental

Veinte minutos después de la administración oral del compuesto de ensayo (30 mg/kg), la solución de ácido acético al 0,7% se administró por vía intraperitoneal a una tasa de 0,1 ml por 10 g de peso del ratón. A continuación, se contaron las contorsiones mostradas de 10 a 20 minutos después de administrar el ácido acético para medir su acción antinociceptiva.

10 Las tasas de inhibición se calcularon de acuerdo con la siguiente ecuación.

La acción antinociceptiva del compuesto de ensayo se expresó en una tasa de inhibición con respecto al número de contorsiones de un grupo de vehículo.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = [1 - (\text{número de contorsiones del grupo de administración del fármaco} / \text{número de contorsiones del grupo de vehículo})] \times 100$$

15 Resultados del ensayo

La Tabla 2 muestra acciones antinociceptivas (tasas de inhibición (%)) con respecto al número de contorsiones de un grupo de vehículo) de los compuestos de ensayo (compuestos No. 3-2, 3-25, 3-33, 5-3, 7-2, 9-1, 9-2, 9-12, 9-3, 11-1, 20-1 y 20-2) como ejemplos de resultados del ensayo.

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Tasa de inhibición (%)
Compuesto No. 3-2	76,1
Compuesto No. 3-25	91,0
Compuesto No. 3-33	99,5
Compuesto No. 5-3	51,6
Compuesto No. 7-2	70,0
Compuesto No. 9-1	97,7
Compuesto No. 9-2	81,2
Compuesto No. 9-12	57,8
Compuesto No. 9-3	100,0
Compuesto No. 11-1	98,3
Compuesto No. 20-1	94,8
Compuesto No. 20-2	81,7

20

(Los valores en la Tabla 2 son el promedio de siete muestras)

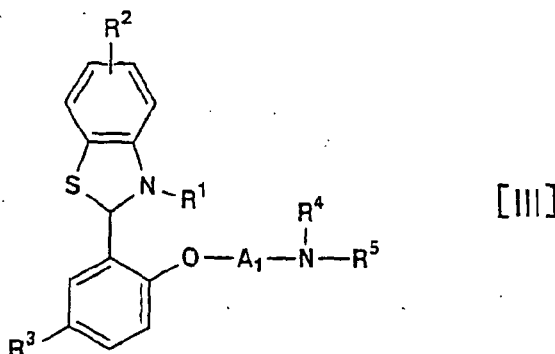
Tal como se muestra en la Tabla 2 anterior, los presentes compuestos muestran excelentes acciones antinociceptivas en los ensayos de acción antinociceptiva usando el método de contorsión por ácido acético en ratón.

25 Aplicabilidad industrial

El derivado de 2-fenilbenzotiazolina o sus sales (presentes compuestos) tienen excelentes actividades agonistas del receptor opioide κ y acciones antinociceptivas. Por consiguiente, los presentes compuestos son particularmente útiles como agentes terapéuticos para el dolor, el prurito y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal del mismo representado por la siguiente fórmula general [III],



- 5 en la que R¹ es acilo;
R² es hidrógeno, halógeno o alquilo, en el que el alquilo puede sustituirse por halógeno;
R³ es halógeno o alcoxi;
10 R⁴ es alquilo o cicloalquilo, en el que el alquilo puede sustituirse por cicloalquilo, arilo, hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi;
R⁴ y R⁵ pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de pirrolidina sustituido por hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o alcoxialquilo;
R⁵ es hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o -A₂-R⁶;
15 R⁶ es hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, mercapto o alquiltio; y
A₁ y A₂, iguales o diferentes, son alquilenos,
siempre que, cuando R⁴ y R⁵ están enlazados entre sí para formar el anillo de pirrolidina sustituido por hidroxilo o el éster del mismo, R² sea halógeno, cuando R⁴ y R⁵ están enlazados entre sí para formar el anillo de pirrolidina sustituido por alcoxialquilo, R² sea hidrógeno, cuando R⁶ es hidroxilo o el éster del mismo, R⁴ sea isopropilo.
- 20 2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R¹ es acilo,
R² es hidrógeno,
R³ es alcoxi,
R⁴ es alquilo,
25 R⁴ y R⁵ pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de pirrolidina sustituido por alcoxi o alcoxialquilo,
R⁵ es hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o -A₂-R⁶,
R⁶ es alcoxi, alcoxialcoxi o alcoxialcoxialcoxi, y
A₁ y A₂, iguales o diferentes, son alquilenos en la fórmula general [III].
- 30 3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R¹ es acilo,

R² es halógeno,

R³ es alcoxi,

R⁴ es alquilo,

R⁴ y R⁵ pueden enlazarse entre sí para formar una pirrolidina sustituida por hidroxilo o un éster del mismo o alcoxi,

5 R⁵ es hidroxilo o un éster del mismo, alcoxi o -A₂-R⁶,

R⁶ es alcoxi, alcoxialcoxi o alcoxialcoxialcoxi, y

A₁ y A₂, iguales o diferentes, son alquileo en la fórmula general [III].

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

10 R¹ es acilo,

R² es hidrógeno o halógeno,

R³ es alcoxi,

R⁴ es isopropilo,

R⁵ es -A₂-R⁶,

15 R⁶ es hidroxilo o un éster del mismo, y

A₁ y A₂, iguales o diferentes, son alquileo en la fórmula general [III].

5. Un compuesto o una sal del mismo seleccionado entre el grupo constituido por

3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

20

- 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-hidroxi-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- 3-Acetil-5-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-1-metilpropoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

25

- 3-Acetil-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- (+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- (+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- (+)-3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)-propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- (+)-3-Acetil-2-[2-(3-(N-(2-etoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina

30

- 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-(N-(2-metoximetiloxi-etil))amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-(2-metoxietoxi-metoxi)etil)amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina
- 2-[2-(3-(N-(2-Acetoxietil)-N-isopropilamino)propoxi)-5-metoxifenil]-3-acetil-6-clorobenzotiazolina y
- 3-Acetil-6-cloro-2-[2-(3-(N-isopropil-N-(2-fenilcarboxietil)-amino)propoxi)-5-metoxifenil]benzotiazolina.

6. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso como medicamento.
7. Un compuesto o sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, como agonista del receptor opioide κ para su uso en el tratamiento del dolor y del prurito.