(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 775 478**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/12	(2006.01)	***A61P 31/00***	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)		
A61P 1/18	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2016** **PCT/EP2016/061174**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016** **WO16188828**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2016** **E 16723364 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019** **EP 3298010**

(54) Título: **Derivados del ácido 3-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico- y su uso como inhibidores de la KMO**

(30) Prioridad:

22.05.2015 GB 201508857

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2020

(73) Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS, GB

(72) Inventor/es:

BOUILLOT, ANNE MARIE JEANNE;
DENIS, ALEXIS;
LIDDLE, JOHN y
WALKER, ANN, LOUISE

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 775 478 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido 3-(5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico- y su uso como inhibidores de la KMO

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de 5-clorobenzotiazolona, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de 5-clorobenzotiazolona y a su uso en el tratamiento de diferentes afecciones o trastornos tales como pancreatitis aguda y otras afecciones o trastornos mediados por la KMO.

Antecedentes de la invención

La quinurenina-monooxigenasa (KMO) es una monooxigenasa dependiente del dinucleótido de adenina y flavina (FAD) localizada en la membrana mitocondrial externa. Es sabido que la KMO oxida la L-quinurenina (KYN) a 3-hidroxiquinurenina (3HK) como parte de la ruta principal del catabolismo del triptófano. La 3HK es convertida después a ácido 3-hidroxiantranílico y ácido quinolínico por la quinureninasa (KYNU) y la 3-hidroxiantranilato-3,4-dioxigenasa (3-HAAO).

La KMO se expresa a gran nivel en tejidos que incluyen el hígado, la placenta, el riñón [Alberati-Giani, FEBS Lett. 410: 407-412 (1997)] las células endoteliales y los monocitos y a un nivel inferior en las microglias y macrófagos del cerebro.

El aumento de los niveles de 3HK y ácido quinolínico y la reducción de los niveles de ácido quinurénico (KYNA), que se forma a partir de la quinurenina por una ruta alternativa, han sido implicados en una serie de enfermedades que incluyen la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)) [Amaral, Outeiro et. al. Journal of Molecular medicine 2013: 91 (6): 705-713] y la pancreatitis aguda [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867]. En el sistema nervioso central (CNS) la 3-HK y el ácido quinolínico han demostrado ser neurotóxicos y el KYNA ha demostrado tener efectos neuroprotectores. Por lo tanto, es de esperar que la inhibición de la actividad oxidativa de la KMO dé como resultado la reducción de los niveles de 3-HK y de ácido quinolínico y el aumento de los niveles de KYNA y que potencialmente presente beneficios para estas enfermedades.

Hay una gran cantidad de indicios que muestran que el metabolismo del triptófano también se altera en una variedad de situaciones de lesiones agudas. Por ejemplo, el aumento de los niveles de quinurenina se ha asociado con el desarrollo de infección después de un traumatismo [Pellegrin, 2005, Logters, 2009], mientras que el aumento de los niveles tanto de quinurenina como de 3-HK, se correlaciona con el desarrollo de insuficiencia orgánica en la pancreatitis aguda [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855 867]. Esta desregulación del metabolismo del triptófano se explica en parte por la inducción de indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO, la enzima que convierte el triptófano en N-formil-quinurenina) como parte de la cascada inflamatoria, pero el desarrollo de disfunción orgánica parece depender de los metabolitos aguas abajo [Mole, McFerran et al. British Journal of Surgery 2008: 95: 855-867].

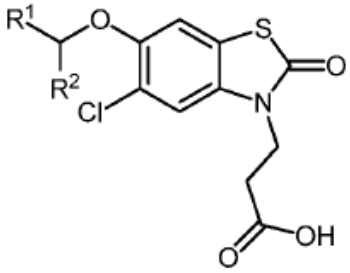
La pancreatitis aguda (AP) resulta de una lesión local del órgano provocada por factores tales como consumo excesivo de alcohol o cálculos biliares. El dolor abdominal que surge es extremadamente severo, y los pacientes invariablemente se presentarán rápidamente en un servicio de urgencias después del inicio de un ataque, con elevación de la amilasa sérica utilizada como diagnóstico. En la mayoría de los casos, la enfermedad es de resolución espontánea y el dolor se resuelve en 24-36 horas. Sin embargo, para el 20-30 % restante de los pacientes se produce una respuesta inflamatoria sistémica, que da como resultado una progresión rápida hacia la disfunción multiorgánica (MOD). Esto lleva a una prolongada estancia en la UCI (una media de 17 días), con una tasa de mortalidad de más del 30 %. A pesar de esta gran necesidad no satisfecha y de la gravedad de la enfermedad, no hay tratamientos eficaces disponibles, siendo el estándar actual de atención simplemente de apoyo.

Los documentos WO2013016488, WO2011091153, WO2010017132, WO2010017179, WO2010011302, WO2008022286 y WO2008022281 describen inhibidores de la KMO para tratar trastornos o enfermedades neurodegenerativas; los documentos EP1475385, EP1424333 describen inhibidores de la KMO para tratar afecciones degenerativas e inflamatorias. Sigue existiendo la necesidad de inhibidores de la KMO para uso en el tratamiento de diversas afecciones o trastornos mediados por KMO, tales como la pancreatitis aguda y otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El documento WO2015091647 describe derivados de 5-clorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona como inhibidores de la KMO.

Se ha encontrado ahora una clase de compuestos que son inhibidores de la KMO. Los inhibidores de la KMO pueden ser útiles en el tratamiento de diversas afecciones o trastornos, incluida la pancreatitis aguda y las afecciones agudas asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



en donde R^1 y R^2 son como se definen más adelante;

y sales de los mismos.

Se ha demostrado que ciertos compuestos son inhibidores de la KMO. Los compuestos que inhiben la KMO pueden ser útiles en el tratamiento de diversos trastornos, por ejemplo, pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo de demencia asociado al SIDA, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, infección, shock cardiovascular, traumatismo severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras severas, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, enfermedad isquémica intestinal, enfermedad hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

Se describen también métodos de tratamiento de un trastorno o afección asociada mediados por KMO, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

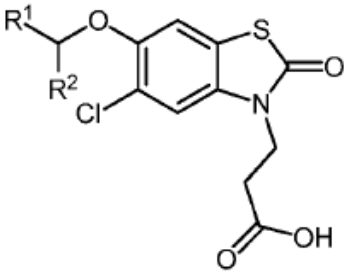
La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

Se describe también el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección mediados por la KMO.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde:

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo, halo o =O; y

R^2 es H, metilo o etilo.

o una de sus sales.

En una realización, R^1 es un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de nitrógeno, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con metilo, etilo, halo o =O.

En una realización, R^1 se selecciona de la lista que consiste en piridinilo, pirimidinilo y piridazinilo, en donde los piridinilo, pirimidinilo y piridazinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo, etilo o halo.

En una realización, R^1 se selecciona de la lista que consiste en piridinilo (opcionalmente sustituido con cloro, metilo o etilo), pirimidinilo (opcionalmente sustituido con cloro o metilo) y piridazinilo (opcionalmente sustituido con metilo).

En una realización, R^1 se selecciona de la lista que consiste en 5-cloropiridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 5-metilpirimidin-2-ilo, 5-cloropirimidin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, piridiazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 5-etilpiridin-2-ilo y pirimidin-2-ilo.

En una realización, R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo o cloro.

En una realización, R^1 es 2-piridinilo, opcionalmente sustituido con metilo, etilo o cloro.

En una realización, R^1 es 5-cloropiridin-2-ilo.

En una realización, R^2 es H.

En una realización, R^2 es metilo.

En una realización, R^1 es 5-cloropiridin-2-ilo y R^2 es metilo.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de la lista que consiste en:

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridin-2-il)etoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico; y
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
o una de sus sales.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de la lista que consiste en:
ácido 3-{5-cloro-6-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1S)-1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1S)-1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1S)-1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico; y
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
o una de sus sales, por ejemplo una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de la lista que consiste en:
ácido 3-{5-cloro-6-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2-benzo[d]tiazol-3(2H)-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazo-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1S)-1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1S)-1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1S)-1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1S)-1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;
ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2-benzo[d]tiazol-3(2H)-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico; y

ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Términos y definiciones

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales se denominan de aquí en adelante “compuestos de la invención".

El término "halógeno" o "halo", como se usa en la presente memoria, se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Ejemplos de halógenos adecuados son flúor y cloro.

El término "heteroarilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre. Por ejemplo, cuando "heteroarilo" representa un anillo de 5 miembros, el anillo contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, y opcionalmente puede contener además uno, dos o tres átomos de nitrógeno. Cuando "heteroarilo" representa un anillo de 6 miembros, el anillo puede contener uno, dos o tres átomos de nitrógeno. Los ejemplos de tales anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

El “exceso enantiomérico” (ee) es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado como un porcentaje. En una modificación racémica, puesto que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales, el exceso enantiomérico es cero (0 % ee). Sin embargo, si un enantiómero estuviera enriquecido de tal manera que constituyera el 95 % del producto, entonces el exceso enantiomérico sería del 90 % ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).

“Enantioméricamente enriquecido” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico (ee) es mayor que cero. Por ejemplo, "enantioméricamente enriquecido" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es superior a 50 % ee, superior a 75 % ee y superior a 90 % ee.

“Enantioméricamente puro” se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es del 99 % o mayor.

“Opcionalmente sustituido” significa sustituido o no sustituido.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula (I) y sus sales incluyen compuestos de la fórmula (I) como bases o ácidos libres, o como sales de los mismos, en particular como sales farmacéuticamente aceptables.

Así, en una realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como el ácido o la base libre.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención son capaces de formar sales de adición de base. Dichas sales se pueden formar por reacción con la base apropiada, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que se puede aislar por cristalización y filtración.

Los compuestos de la invención son también capaces de formar sales de adición de ácido. Dichas sales se pueden formar por reacción con el ácido apropiado, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que se puede aislar por cristalización y filtración.

Se debe entender que las referencias en la presente memoria a los compuestos de la fórmula (I) y sus sales incluyen los compuestos de la fórmula (I) como bases libres, ácidos libres o como sales de los mismos, por ejemplo, como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como el ácido libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos. En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Debido a su uso potencial en medicina, se apreciará que para uso en medicina las sales de los compuestos de la invención deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluidas sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como t-butilamina, ciclohexilamina, dimetilamina, trimetilamina, dietiltriamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS), etanolamina, colina y N-metil-D-glucamina. Las sales ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, hidrocloruro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, p-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, o-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tannato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), p aminobencenosulfonato, p-toluenosulfonato (tosilato), naftaletano-sulfonato, etanodisulfonato y 2,5-dihidroxibenzoato.

En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Ciertos compuestos de la invención pueden contener un centro asimétrico (denominado también centro quiral) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros individuales o como mezclas de los mismos. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en la fórmula (I), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, se pretende que la estructura englobe todos los estereoisómeros y todas sus mezclas. Por lo tanto, los compuestos según la fórmula (I) que contienen uno o más centros quirales se pueden usar como modificaciones racémicas que incluyen mezclas racémicas y racematos, mezclas enantioméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros. Se debe entender que la invención incluye todos los isómeros geométricos y ópticos de estos compuestos y sus mezclas, incluidos los racematos. La invención se extiende también a cualquiera de las formas tautoméricas y mezclas de las mismas.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto según la fórmula (I) que contienen un centro asimétrico pueden ser resueltos por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, dicha resolución se puede llevar a cabo (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) por reacción selectiva con un reactivo específico de un estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un ambiente quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se podrá apreciar que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, es necesaria una etapa adicional para liberar la forma deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar por síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) en donde R_2 no es H, y en donde el enantiómero (R) está presente en más del 90 % de exceso enantiomérico ("ee").

En una realización, el enantiómero (R) está presente en más del 95 % ee.

En una realización, el enantiómero (R) está presente en más del 99 % ee.

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de la fórmula (I).

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en la forma de solvatos. Como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales) y un disolvente. Tales disolventes para los fines de la invención no

pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Si el disolvente utilizado es agua, el solvato se puede denominar hidrato.

Se puede apreciar además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluidos los diversos solvatos de los mismos, pueden presentar polimorfismo (esto es, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como “polimorfos”. La invención incluye tales polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en la disposición, ordenación geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como la forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que se pueden usar para identificación. Se puede apreciar que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o los reactivos, utilizados en la fabricación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, la presión o el disolvente pueden dar lugar a polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir espontáneamente en otro polimorfo bajo ciertas condiciones.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden ser marcados isotópicamente y, como tales, son idénticos a los compuestos de la invención, a excepción de que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico más comúnmente encontrado en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C y ^{18}F. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en los ensayos de distribución de fármaco y/o tejido sustrato. Por ejemplo, los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones). La PET es útil para las imágenes cerebrales. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente en general se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos a continuación, reemplazando por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible un reactivo no marcado isotópicamente.

Se debe entender que las referencias en la presente memoria a los compuestos de la fórmula (I) y sus sales cubren los compuestos de la fórmula (I) como bases libres, o como sales de los mismos, por ejemplo, como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, en una realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) como la base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos. En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

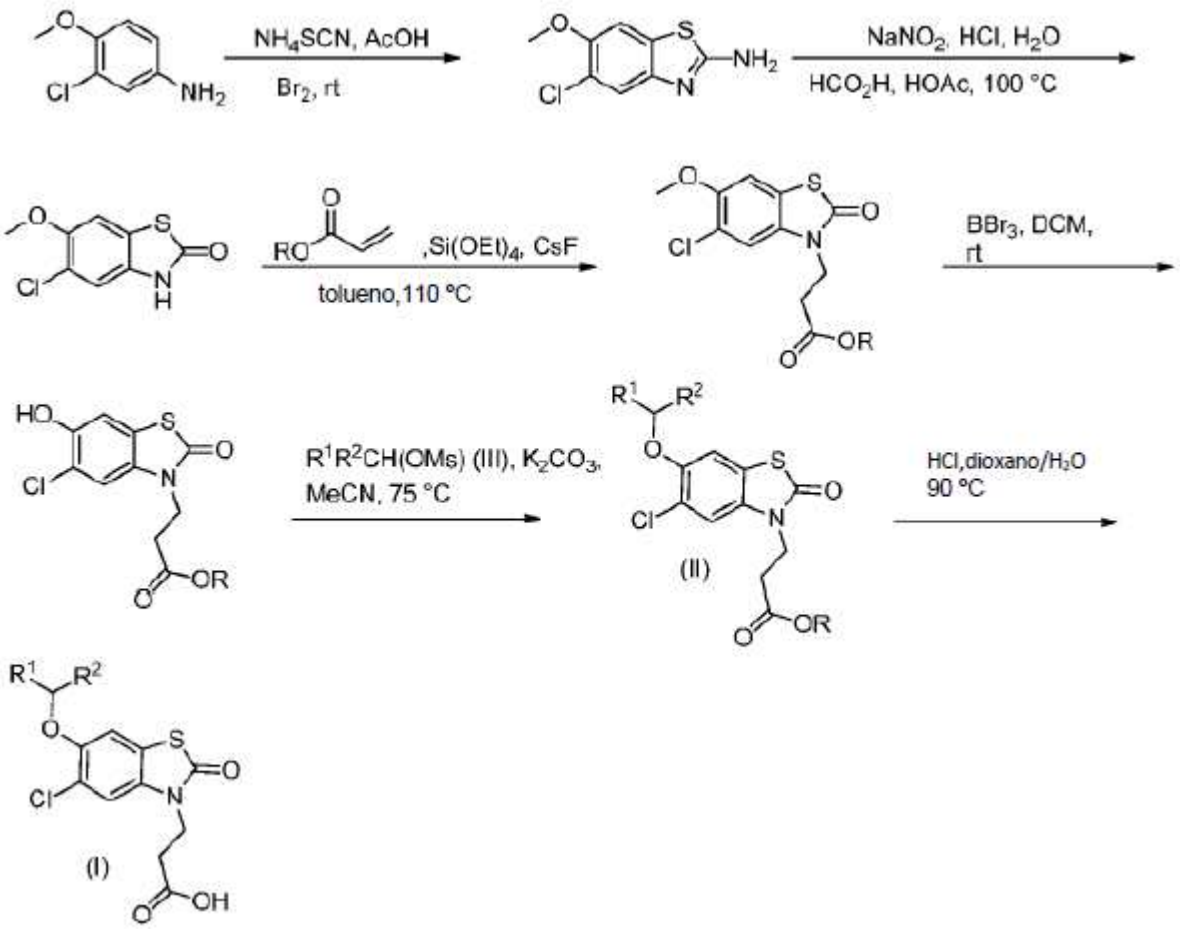
Abreviaturas

conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DEAD	dietilazodicarboxilato
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	3-etil-1(N,N-dimetil)aminopropilcarbodiimida
ESI	ionización por electronebulización
h	hora (horas)
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
LCMS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
MeCN	acetonitrilo
min	minutos
mL	mililitro
Ms/mesyl	metanosulfonilo
NMR	resonancia magnética nuclear
R-CBS	(R)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol

RT	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
TRIS	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

Preparación del compuesto

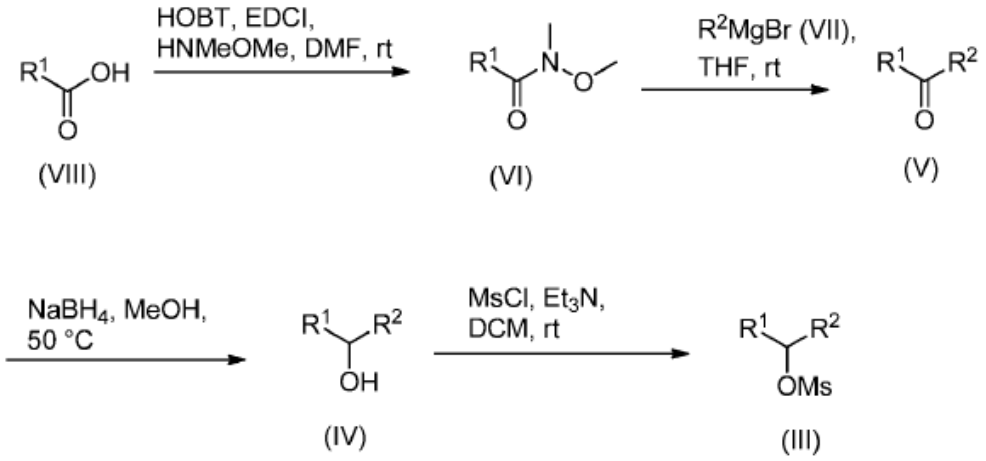
Los compuestos de la fórmula (I) (en donde R^1 y R^2 son como se han definido antes en la presente memoria) se pueden sintetizar sustancialmente según el Esquema de reacción 1 a partir del éster correspondiente de la fórmula (II) (en donde R es, por ejemplo, metilo o etilo) por hidrólisis o saponificación mediada por ácido. El éster de la fórmula (II) se puede obtener por tratamiento de 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de alquilo con un mesilato de la fórmula (III) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetonitrilo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio.



Esquema de reacción 1

El mesilato de la fórmula (III) se puede sintetizar sustancialmente según el Esquema de reacción 2 a partir del ácido carboxílico de la fórmula (VIII). Por tratamiento del ácido carboxílico de la fórmula (VIII) con N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de agentes de acoplamiento adecuados, por ejemplo HOBT y EDCI, para obtener la amida de Weinreb de la fórmula (VII), seguido por tratamiento con el reactivo de Grignard de la fórmula (VI), se obtiene la cetona de la fórmula (V). Por reducción de la cetona de la fórmula (V) con un agente reductor adecuado, por ejemplo borohidruro de sodio, se obtiene el alcohol aquiral (IV), que puede ser opcionalmente activado, por ejemplo como el mesilato de la fórmula (III) por introducción de un grupo activador adecuado, por ejemplo, mesilato, por tratamiento con un agente activador, por ejemplo por tratamiento con cloruro de mesilo (MsCl), en un disolvente adecuado, por ejemplo

diclorometano (DCM), utilizando una base adecuada, por ejemplo trietilamina (Et_3N), a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente.



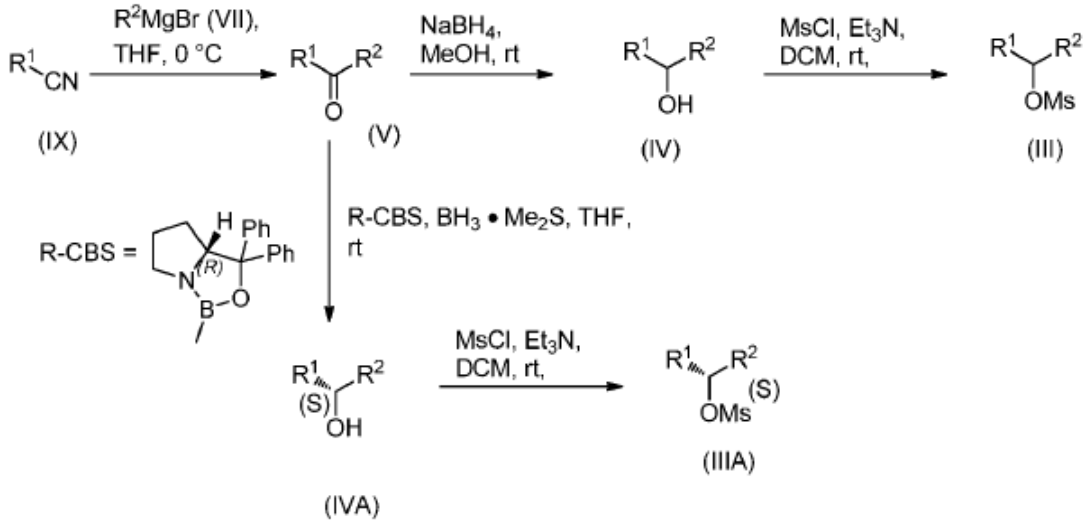
Esquema de reacción 2

Alternativamente, el mesilato de la fórmula (III) se puede sintetizar sustancialmente según el Esquema de reacción 3, por tratamiento del compuesto ciano de la fórmula (IX) con un reactivo de Grignard de la fórmula (VII) en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, a una temperatura adecuada, por ejemplo 0 ºC, para obtener la cetona o aldehído de la fórmula (V).

Por reducción del aldehído o cetona de la fórmula (V) en condiciones aquirales, por ejemplo utilizando borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, se obtiene el alcohol aquiral de la fórmula (IV).

Por reducción de la cetona de la fórmula (V) (R^2 no es H) en condiciones quirales, por ejemplo utilizando R-CBS ((R)-3,3-difenil-1-metilpirrolidino[1,2-c]-1,3,2-oxazaborol) y dimetilsulfuro de borano en un disolvente adecuado, por ejemplo THF, se obtiene el alcohol quiral de la fórmula (IVA).

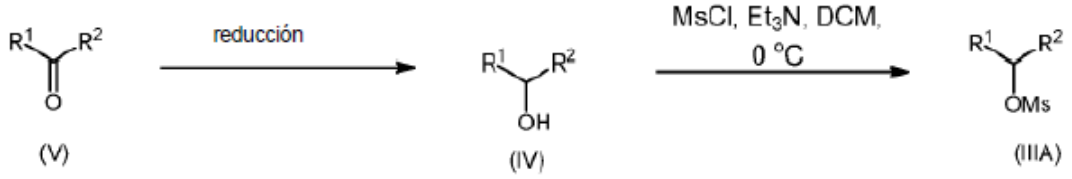
El alcohol quiral de la fórmula (IV) o el alcohol aquiral de la fórmula (IVA) se pueden activar opcionalmente, por ejemplo como el correspondiente mesilato de la fórmula (III) o de la fórmula (IIIA) por introducción de un grupo activador adecuado, por ejemplo mesilato, por tratamiento con un agente activador, por ejemplo por tratamiento con cloruro de mesilo (MsCl), en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano (DCM), utilizando una base adecuada, por ejemplo trietilamina (Et_3N), a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente.



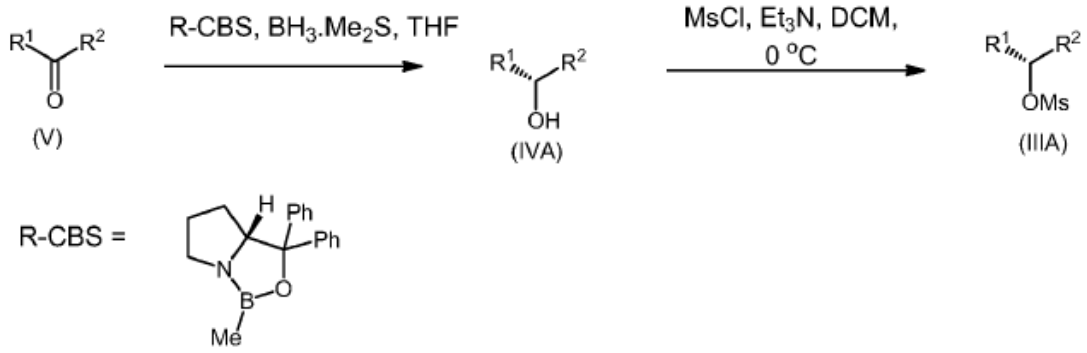
Esquema de reacción 3

El alcohol activado $CH(R^1)(R^2)OMs$ de la fórmula (III) se puede sintetizar a partir del alcohol racémico de la fórmula (IV), obtenido a partir de la reducción del aldehído o cetona de la fórmula (V), sustancialmente según el Esquema de reacción 4 (para producir alcohol racémico activado de la fórmula (III) o a partir del alcohol quiral de la fórmula (IVA)

obtenido a partir de la reducción quiral de la cetona de la fórmula (V) sustancialmente según el Esquema de reacción 5 (para producir sustancialmente alcohol $CH(R^1)(R^2)OMs$ activado quiralmente puro de la fórmula (IIIA))



Esquema de reacción 4



Esquema de reacción 5

El éster de la fórmula (II) se puede obtener también por el tratamiento de 3-(5-cloro-6 hidroxi-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de alquilo con el correspondiente alcohol de la fórmula (IV) o (IVA) en condiciones de Mitsonobu.

Los expertos en la técnica podrán apreciar que puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos durante alguno de los procedimientos anteriores. Se pueden utilizar técnicas estándar de protección y desprotección, tales como las descritas en "Greene T.W. Protective groups in organic synthesis, New York, Wiley (1981)". Por ejemplo, las aminas primarias pueden ser protegidas como derivados de ftalimida, trifluoroacetilo, bencilo, terc-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o tritilo. Los grupos de ácido carboxílico pueden ser protegidos como ésteres. Los grupos aldehído o cetona pueden ser protegidos como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de tales grupos se logra utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos protectores tales como el terc-butiloxicarbonilo se pueden eliminar utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano, éter dietílico, 1,4-dioxano, isopropanol o mezclas de los mismos.

Para cualquiera de las reacciones o procedimientos descritos anteriormente en la presente memoria, se pueden emplear métodos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo baños de aceite de temperatura regulada o bloques calientes de temperatura regulada, y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona respectivamente. Se pueden usar métodos convencionales de aislamiento, por ejemplo extracción desde o en disolventes acuosos o no acuosos. Se pueden emplear métodos convencionales para secado de disolventes, soluciones o extractos orgánicos, tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro, o pasando a través de una frita hidrófoba. Los métodos convencionales de purificación, por ejemplo, cristalización y cromatografía, por ejemplo, cromatografía en sílice o cromatografía de fase inversa, se pueden usar según se requiera. La cristalización se puede realizar utilizando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se podrá apreciar que los tiempos y temperaturas de reacción específicos se pueden determinar típicamente mediante técnicas de monitorización de la reacción, por ejemplo, por cromatografía en capa fina y LCMS.

Métodos generales

A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida estuvieron comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de calidad de laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron.

Cuando se representan los diastereoisómeros y sólo se hace referencia a la estereoquímica relativa, el uso de "*or1*" en el centro quiral indica que se desconoce la estereoquímica absoluta del compuesto particular, es decir, el compuesto dibujado puede ser el enantiómero R o el enantiómero S. Cuando se conoce la estereoquímica absoluta y

el compuesto es un enantiómero individual, el símbolo de cuña sólida o cuña de rayas ( ) se usa según corresponda, sin el uso de "*or1*" en el centro quiral.

Métodos analíticos

Condiciones de LCMS

Agilent 1200-6110,

Tabla de señales: Señal A: 214 nm, Señal B: 254 nm;

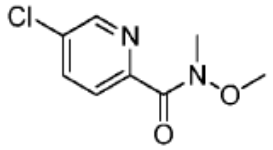
Temperatura de la columna: 40 ºC

Columna: HALO C18 4,6 * 50 mm, 2,7 µm

Disolventes	Gradiente	Polaridad
Disolvente A: H_2O (ácido fórmico al 0,1 %) Disolvente B: CH_3CN (ácido fórmico al 0,1 %)	0,00 min: A: 95,0 % B: 5,0 % 1,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 % 2,00 min: A: 5,0 % B: 95,0 % 2,01 min: A: 95,0 % B: 5,0 % 2,50 min: A: 95,0 % B: 5,0 %	Positiva

Los nombres de los intermedios y ejemplos se han obtenido utilizando el programa de denominación de compuestos dentro de "ChemBioDraw Ultra v12" o "ACD Name Pro 6.02".

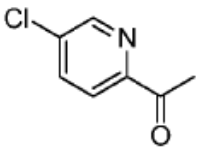
Intermedio 1: 5-cloro-N-metoxi-N-metilpicolinamida



Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de ácido 5-cloropicolínico (10 g, 63,7 mmol), hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (6,1 g, 63,7 mmol), hidrocloruro de 3-etil-1(N,N-dimetil)aminopropilcarbodiimida (12,1 g, 63,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (8,6 g, 63,7 mmol) en DMF (200 mL). Se añadió agua (200 mL), y se extrajo la mezcla con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1, 200 mL). La eliminación del disolvente dio 5-cloro-N-metoxi-N-metilpicolinamida como un aceite amarillo (8,3 g, 65 %).

LCMS: Tiempo de retención 1,30 min, MH^+ 201.

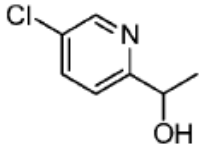
Intermedio 2: 1-(5-cloropiridin-2-il)etanona



A 5-cloro-N-metoxi-N-metilpicolinamida (8,3 g, 41,5 mmol) en THF (100 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en THF, 16,6 mL, 49,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua (200 mL) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (200 mL x 3). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (sílice: malla 200-300, 50 g, éter de petróleo/acetato de etilo 9:1) para dar 1-(5-cloropiridin-2-il)etanona como un sólido blanco (6 g, 93 %)

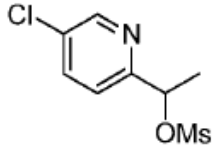
LCMS: Tiempo de retención 1,45 min, MH^+ 156.

Intermedio 3: 1-(5-cloropiridin-2-il) etanol



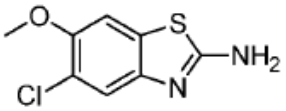
Se disolvió 1-(5-cloropiridin-2-il)etanona (238 mg, 1,53 mmol) en metanol (10 mL) a 50 ºC. Se añadió borohidruro de sodio (174 mg, 4,5 mmol) en porciones y una vez completada la adición, se agitó la mezcla de reacción a 50 ºC durante 1 h. Se eliminó el disolvente, se disolvió el residuo en agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 4) y se evaporó el disolvente de las fases orgánicas reunidas para dar 1-(5-cloropiridin-2-il)etanol como un aceite incoloro (201 mg, crudo).

Intermedio 4: metanosulfonato de 1-(5-cloropiridin-2-il)etilo



A 1-(5-cloropiridin-2-il)etanol (201 mg, 1,28 mmol) disuelto en DCM (10 mL) a 0 ºC, se añadió trietilamina (168 mg, 1,66 mmol). Se disolvió cloruro de metanosulfonilo (161 mg, 1,41 mmol) en DCM (5 mL) y se añadió gota a gota a la mezcla. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el disolvente, se disolvió el residuo en acetato de etilo (15 mL) y se lavó con agua y salmuera (15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente para dar metanosulfonato de 1-(5-cloropiridin-2-il)etilo como un aceite amarillo (320 mg, crudo).

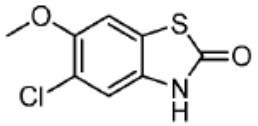
Intermedio 5: 5-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina



A una solución de 3-cloro-4-metoxianilina (11,68 g, 74,1 mmol) en ácido acético (100 mL), se añadió tiocianato de amonio (6,2 g, 81,5 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a 15 ºC y se añadió una solución de bromo (3,44 mL) en ácido acético (20 mL) durante 10 minutos. Después de otros 10 min, se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se filtró la mezcla, se transfirió el sólido a un matraz y se añadió agua (200 mL). Se agitó la suspensión vigorosamente y se añadió hidróxido de sodio (al 50 %, 30 mL). Se aisló el sólido por filtración y se secó el polvo al vacío para dar 5-cloro-6 metoxibenzo[d]tiazol-2-amina como un sólido blanquecino (14,28 g).

LCMS: Tiempo de retención 1,38 min, MH^+ 215/217.

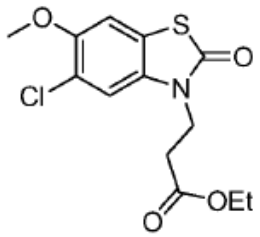
Intermedio 6: 5-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona



Se disolvió 5-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (8 g, 37,3 mmol) en una mezcla de ácido fórmico (25 mL), ácido acético (10 mL), ácido clorhídrico (al 36 %, 20 mL) a -10 ºC. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota nitrito de sodio (2,83 g, 41 mmol) disuelto en agua (15 mL). Después de la adición, se agitó la mezcla durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente, observándose algo de burbujeo. Se calentó la mezcla a 100 ºC durante 18 h, después se enfrió, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 5). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido crudo. Este sólido se purificó por cromatografía en columna (sílice: malla 200-300, 12 g, acetato de etilo/DCM = 1:10, 500 mL) para dar 5-cloro-6 metoxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona como un sólido gris (2,2 g).

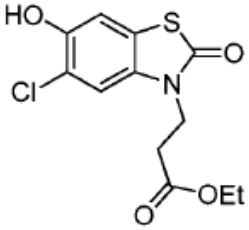
LCMS: Tiempo de retención 1,48 min, MH^+ 216/218; ^1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Intermedio 7: 3-(5-cloro-6-metoxi-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo



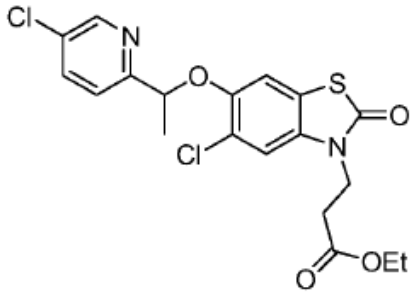
Se mezclaron en tolueno (25 mL), 5-cloro-6-metoxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (1,5 g, 6,96 mmol), acrilato de etilo (835 mg, 8,35 mmol), ortosilicato de tetraetilo (1,45 g, 6,96 mmol) y fluoruro de cesio (127 mg, 0,83 mmol) y se agitó la mezcla a 110 ºC durante 16 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (sílice: malla 200-300, 12 g, éter de petróleo/acetato de etilo, 3:1, 250 mL) para dar 3-(5-cloro-6-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo como un aceite amarillo (2 g).

Intermedio 8: 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo



Se disolvió 3-(5-cloro-6-metoxi-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo (2 g, 6,35 mmol) en DCM (50 mL) a 0 ºC; se añadió tribromuro de boro (4,76 g, 19 mmol) lentamente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfrió la mezcla a 0 ºC y se añadió agua (10 mL) lentamente y se agitó la mezcla a 0 ºC durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente y se añadió agua (100 mL). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 mL x 5), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (sílice, malla 200-300, 12 g, éter de petróleo/acetato de etilo, 3:1, 350 mL) para dar 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo como un sólido amarillo (1,32 g).

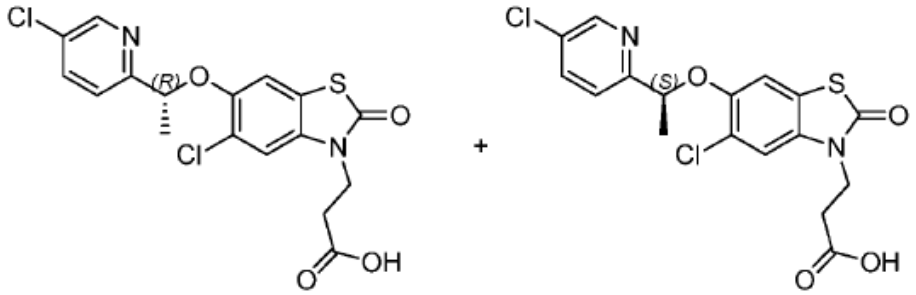
Intermedio 9: 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo



Se mezclaron 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo (200 mg, 0,66 mmol), metanosulfonato de (1-(5-cloropiridin-2-il)etilo (157 mg, 0,66 mmol), carbonato de potasio (119 mg, 0,86 mmol) y acetonitrilo (10 mL) y se agitó la mezcla a 75 ºC durante 18 h. Se eliminó el disolvente para dar 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo como un aceite marrón (320 mg, crudo).

Ejemplo 1: ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico

Ejemplo 2: ácido 3-(5-cloro-6-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico



Se mezclaron 3-(5-cloro-6-(1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi)-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo (320 mg, crudo), ácido clorhídrico (0,5 N en agua, 5 mL), 1,4-dioxano (4 mL) y se agitó la reacción a 90 ºC durante 3 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo con HPLC preparatoria [columna: Gemini-C18 150 x 21,2 mm, 5 µm; eluyente: MeCN/H_2O, 1:1 a 4:1, ácido fórmico al 0,1 %] para dar una mezcla de enantiómeros, se separaron éstos por HPLC quiral preparatoria [columna: chiralpak-IC, 250 x 20 mm, 5 µm; eluyente: hexano-EtOH, ácido fórmico al 0,2 %] para dar ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico como un sólido blanco (50,8 mg) y ácido 3-(5-cloro-6-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico como un sólido blanco (47,8 mg).

Ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico:

LCMS: Tiempo de retención 1,56 min, MH^+ 413/415; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,46 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 6,4 Hz, 3H)].

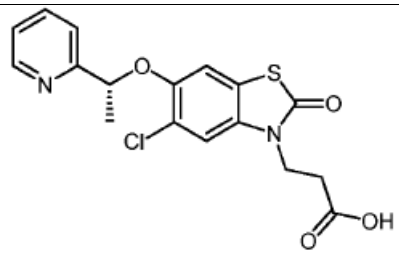
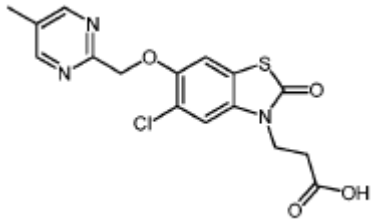
HPLC quiral: Tiempo de retención = 6,81 min.

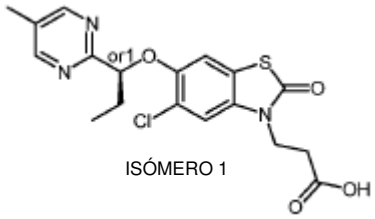
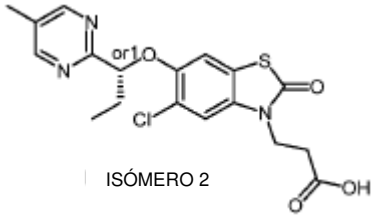
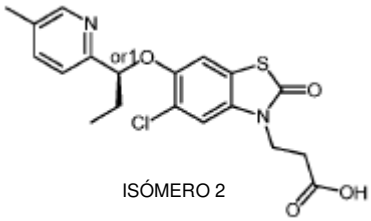
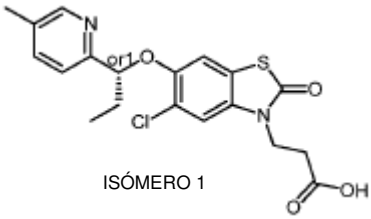
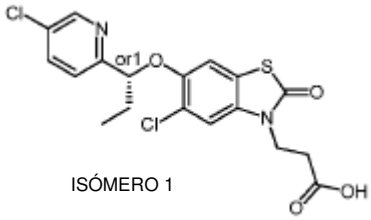
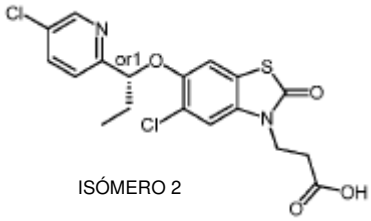
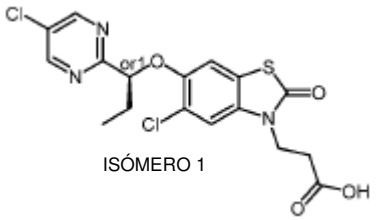
Ácido 3-(5-cloro-6-[(S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico:

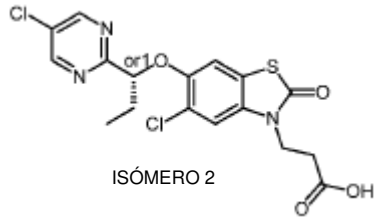
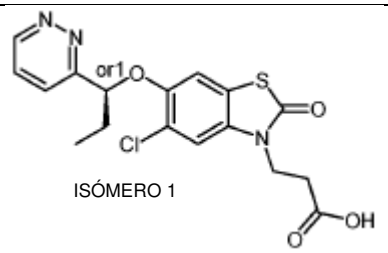
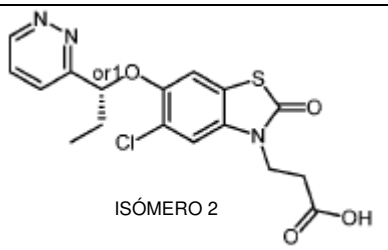
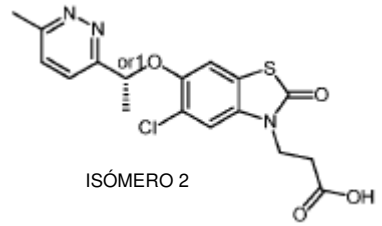
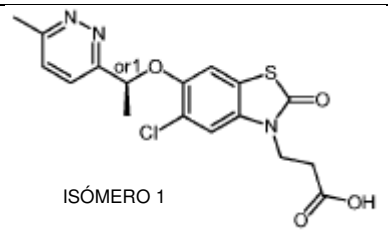
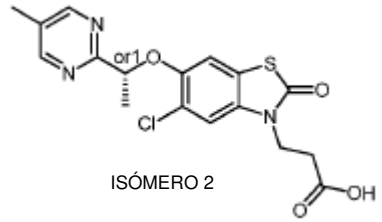
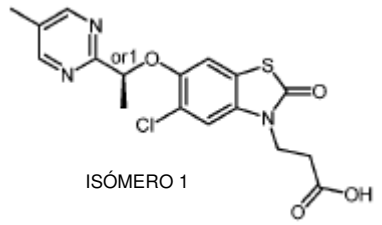
LCMS: Tiempo de retención 1,56 min, MH^+ 413/415; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,47 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 6,4 Hz, 3H)].

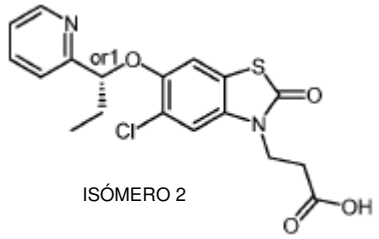
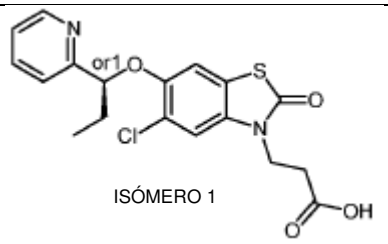
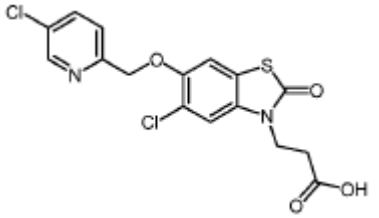
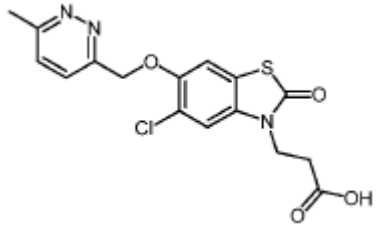
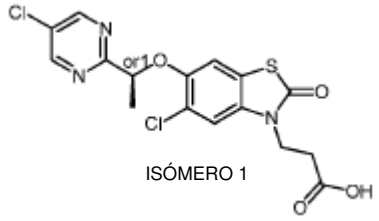
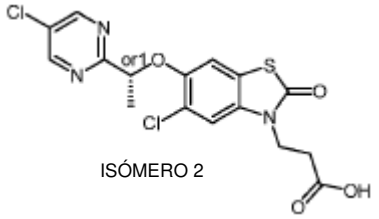
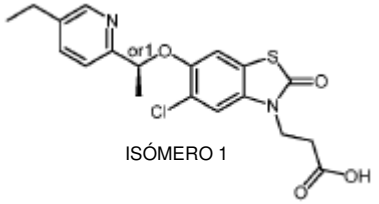
HPLC quiral: Tiempo de retención = 8,95 min.

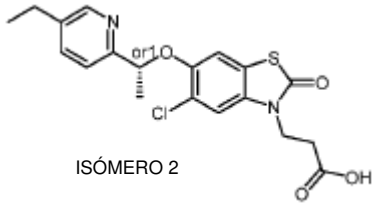
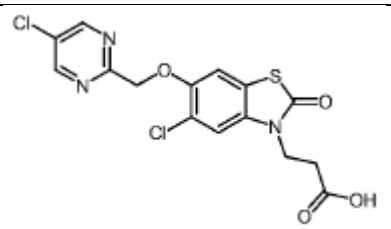
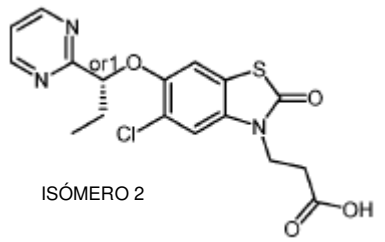
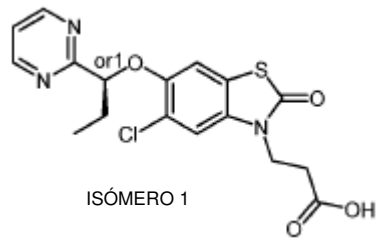
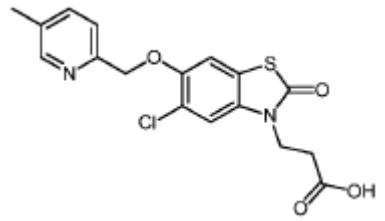
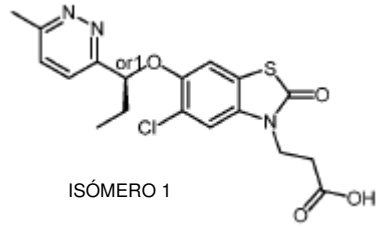
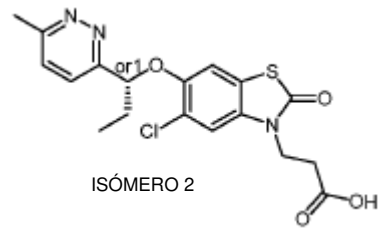
Los ejemplos 3-33 se prepararon sustancialmente según el Esquema de reacción 1 utilizando 3-(5-cloro-6-hidroxi-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoato de etilo y el alcohol o mesilato apropiado, que puede estar comercialmente disponible o puede ser preparado sustancialmente según los esquemas de reacción 2, 3, 4 o 5.

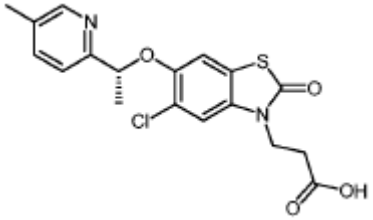
Ejemplo	Nombre	Estructura	Identidad ion molecular +	Tiempo de retención (min)
3	ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[(1R)-1-(piridin-2-il)etoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico		379/381 (MH^+)	1,46
4	ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico		380/382 (MH^+)	1,33

5	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	408/410 (MH^+)	1,48
6	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	408/410 (MH^+)	1,46
7	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	407 (MH^+)	1,52
8	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	407 (MH^+)	1,52
9	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	427 (MH^+)	1,64
10	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	427 (MH^+)	1,64
11	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	428/430 (MH^+)	1,54

12	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	428/430 (MH^+)	1,56
13	ácido 3-{5-cloro-2-oxo--6-[(1S)-1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	394 (MH^+)	1,39
14	ácido 3-{5-cloro-2-oxo--6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	394 (MH^+)	1,39
15	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	394/396 (MH^+)	1,34
16	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	394/396 (MH^+)	1,33
17	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	394/396 (MH^+)	1,41
18	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	394/396 (MH^+)	1,41

19	ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	393 (MH^+)	1,49
20	ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	393 (MH^+)	1,49
21	ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico		399/401 (MH^+)	1,61
22	ácido 3-{5-cloro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico		380/382 (MH^+)	1,38
23	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	414/416 (MH^+)	1,49
24	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	414/416 (MH^+)	1,47
25	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	407 (MH^+)	1,49

26	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	407 (MH^+)	1,49
27	ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico		400/402 (MH^+)	1,44
28	ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	394/396 (MH^+)	1,41
29	ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	394/396 (MH^+)	1,41
30	ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico		379/381 (MH^+)	1,41
31	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 1	408 (MH^+)	1,42
32	ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico – enantiómero individual no identificado	 ISÓMERO 2	408 (MH^+)	1,42

33	ácido 3-{5-cloro-6-[(1R)-1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il)propanoico		393/395 (MH^+)	1,51

Métodos de uso

Ciertos compuestos de la invención son inhibidores de la KMO. Los compuestos que inhiben la KMO pueden ser útiles en el tratamiento de diversas afecciones o trastornos mediados por KMO, por ejemplo, pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo de demencia asociado al SIDA, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, infección, shock cardiovascular, traumatismo severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras severas, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, enfermedad isquémica intestinal, enfermedad hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

Afecciones o trastornos adicionales incluyen enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, en las cuales las células de diversos tejidos y órganos presentan patrones aberrantes de crecimiento, proliferación, migración, señalización, senescencia y muerte. En general, enfermedad hiperproliferativa se refiere a enfermedades y trastornos asociados con la proliferación incontrolada de células, que incluye pero no se limita al crecimiento incontrolado de células de órganos y tejidos que da como resultado cánceres y tumores benignos. Los trastornos hiperproliferativos asociados con las células endoteliales pueden producir enfermedades de angiogénesis, tales como angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular relacionada con la edad y diversas retinopatías, así como la proliferación de células endoteliales y células musculares lisas que causan restenosis como consecuencia de la colocación de cánulas (stents) en el tratamiento de la ateroesclerosis. Los trastornos hiperproliferativos que implican a los fibroblastos (es decir, fibrogénesis) incluyen pero no se limitan a trastornos de cicatrización excesiva (es decir, fibrosis) tales como la degeneración macular relacionada con la edad, la remodelación cardíaca y la insuficiencia asociada con el infarto de miocardio, la cicatrización excesiva de una herida tal como ocurre comúnmente como consecuencia de cirugía o lesión, queloides y tumores fibroides y colocación de stents.

Además, tales afecciones o trastornos incluyen el rechazo de trasplantes (supresión de células T) y la enfermedad de injerto contra huésped, trastornos inflamatorios sistémicos, trastornos inflamatorios cerebrales incluyendo malaria y tripanosomiasis africana, y meningitis neumocócica.

Además, tales afecciones o trastornos incluyen cirrosis, pancreatitis crónica, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar y lesión por isquemia-reperfusión

Además, tales afecciones o trastornos incluyen, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades o trastornos psiquiátricos o neurológicos, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por traumatismo, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelosa, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de un ictus, isquemia cerebral, trastornos isquémicos que incluyen ictus (isquemia focal), hipoxia, demencia por infartos múltiples, consecuencias de traumatismo o daño cerebral, daño a la médula espinal, demencia tal como demencia senil, encefalopatía inducida por SIDA, otras encefalopatías relacionadas con infecciones, meningitis vírica o bacteriana, enfermedades infecciosas causadas por virus, bacterias y otros parásitos (por ejemplo, infecciones generales del sistema nervioso central (SNC) tales como infección vírica, bacteriana o parasitaria, por ejemplo, poliomielitis, enfermedad de Lyme (infección por *Borrelia burgdorferi*)) shock séptico y cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, analgesia y síntomas de abstinencia de opiáceos, conducta alimentaria, trastornos psiquiátricos, tales como insomnio, déficit severo de la memoria funcional, déficit severo en el almacenamiento de memoria a largo plazo, disminución en la cognición, déficit severo en la atención, déficit severo en el funcionamiento ejecutivo, lentitud en el procesado de la información, lentitud en la actividad neuronal, ansiedad, trastornos de ansiedad generalizada, ansiedad por pánico, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, pánico escénico, trastorno de estrés postraumático, reacción de estrés agudo, reacción de ajuste, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad por abstinencia de alcohol, trastornos depresivos, trastornos del cerebro en desarrollo o envejecido, diabetes y sus complicaciones, síndrome de Tourette, síndrome de X frágil, trastornos del espectro autista, trastornos que causan un deterioro grave y generalizado en el pensamiento, sentimiento, lenguaje y la capacidad de relacionarse con los demás, trastornos del estado de ánimo, trastornos psicológicos caracterizados por anormalidades del estado emocional, tales como, pero sin limitarse a ellos, trastorno bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena, depresión involucional, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión causada por afecciones médicas subyacentes, trastornos ciclotímicos, trastornos

distímicos, trastornos del estado de ánimo debidos a afecciones médicas generales, trastornos del estado de ánimo no especificados de otra manera y. trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias.

Además, tales afecciones o trastornos incluyen también, por ejemplo, pancreatitis necrotizante aguda, SIDA (enfermedad), meningitis aséptica, enfermedad cerebral, por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedad cerebral relacionada con el envejecimiento. y enfermedad cerebral del desarrollo, síndrome de agotamiento (burnout), intoxicación por monóxido de carbono, parada o insuficiencia cardíaca y shock hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento del ojo, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cerebrovascular, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos, tales como variantes de epilepsia de tipo gran mal y pequeño mal y epilepsia compleja parcial, diabetes mellitus, enfermedad del sistema nervioso (p. ej., discinesia, trastornos del movimiento inducidos por L-DOPA, adicción a las drogas, dolor y cataratas), drogodependencia, abstinencia de drogas, trastornos alimenticios, síndrome de Guillain Barr y otras neuropatías, enfermedades inmunes, trastornos inmunitarios y tratamiento terapéutico dirigido a modificar respuestas biológicas (por ejemplo, administraciones de interferones o interleucinas), trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o periférico, lesiones (traumatismos, politraumatismos), trastornos mentales y del comportamiento, enfermedades metabólicas, enfermedades del dolor o trastornos seleccionados. de un grupo de dolor inflamatorio, dolor neuropático o migraña, alodinia, dolor de hiperalgesia, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, insuficiencia multiorgánica, casi ahogamiento, necrosis, neoplasias del cerebro, trastornos neoplásicos incluyendo linfomas y otros trastornos sanguíneos malignos, enfermedad del sistema nervioso (síndrome neurológico de alta presión, infección), adicción a la nicotina y otros trastornos adictivos incluyendo alcoholismo, dependencia de cannabis, benzodiazepinas, barbitúricos, morfina y cocaína, cambios en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón de sueño, falta de energía, fatiga, baja autoestima, auto-reproches culpa inapropiada, pensamientos frecuentes de muerte o suicidio, planes o intentos de suicidio, sentimientos de desesperanza e inutilidad, agitación o retraso psicomotor, disminución de la capacidad de pensar, concentración o decisión, como agente neuroprotector, enfermedad de la médula espinal, lupus eritematoso sistémico, daño traumático en el cerebro y en la columna vertebral síndromes de temblor y mal equilibrio, bradicinesia, rigidez, temblores, cambio en el habla, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, confusión, miedo, disfunción sexual, deterioro del lenguaje, deterioro en la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresividad, alucinaciones, apatía, discapacidad en el pensamiento abstracto.

Además, tales afecciones o trastornos incluyen también, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, que se refieren a enfermedades y trastornos del corazón y del sistema circulatorio. Estas enfermedades a menudo se asocian con dislipoproteinemias y/o dislipidemias. Las enfermedades cardiovasculares incluyen pero no se limitan a cardiomegalia, ateroesclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, hipertensión e hipotensión.

En particular, tales afecciones o trastornos incluyen afecciones o trastornos en los que los niveles elevados de metabolitos de triptófano han sido correlacionados con la gravedad de la enfermedad y el mal pronóstico, incluido el shock, el traumatismo en pacientes con insuficiencia multiorgánica, pancreatitis aguda grave y enfermedad renal crónica (Logters, TT, et al. (2009) Shock 32: 29-34, Dabrowski et al (2014) Inflammation 37: 223-234, Changsirivathanathamrong et al (2011) Critical Care Medicine 39: 2678-2683, Mole, DJ, et al. (2008) Br J Surg 95: 855-867, Zhao (2013) Renal Failure 35: 648-653, Pawlak, K. et al (2009) Blood Coagulation and Fibrinolysis 20: 590-594, Kabayashi, T. et al (2014) Biochemical and Biophysical Research Communications 445: 412-416).

Los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un paciente que lo necesite. Las realizaciones individuales incluyen métodos de tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados antes mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un paciente que lo necesite.

Como se usa en la presente memoria, 'tratar' o 'tratamiento' en referencia a un trastorno significa: (1) mejorar o prevenir el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (2) interferir con (a): uno o más puntos de la cascada biológica que lleva al trastorno o es responsable del mismo, o (b): una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con el trastorno, o (4) retrasar la evolución del trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno.

Como se ha indicado antes, el "tratamiento" de un trastorno puede incluir la prevención o la profilaxis del trastorno. Se puede apreciar que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende por "prevención" la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de un trastorno o manifestación biológica del mismo, o para retrasar la aparición de dicho trastorno o manifestación biológica del mismo.

Tal como se usa en la presente memoria, "cantidad eficaz" en referencia a un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente dentro del alcance de un juicio médico razonable. La cantidad eficaz de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, se debe tener en cuenta la potencia, la eficacia y la semivida del compuesto); la vía de administración elegida; el trastorno a ser tratado; la gravedad del trastorno a ser tratado; la edad, el tamaño, el peso y la condición física del paciente a ser tratado; el historial médico del paciente

a ser tratado; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, pero sin embargo puede ser determinada rutinariamente por los expertos en la técnica.

Como se usa en la presente memoria, "paciente" se refiere a un ser humano (incluidos adultos y niños) u otro mamífero. En una realización, "paciente" se refiere a un ser humano.

Se proporciona también un método para el tratamiento de una afección o trastorno mediado por la KMO (tal como los trastornos mencionados anteriormente), cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona también un método para el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo de demencia asociado al SIDA, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, infección, shock cardiovascular, traumatismo severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras severas, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, enfermedad isquémica intestinal, enfermedad hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona también un método para el tratamiento de la pancreatitis aguda, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona también un método para el tratamiento de la pancreatitis aguda, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona también un método para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se proporciona también un método para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, cuyo método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)-propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una afección o trastorno mediado por la KMO.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo de demencia asociado al SIDA, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, infección, shock cardiovascular, traumatismo severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, enfermedad isquémica intestinal, enfermedad hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

En una realización, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

En una realización, se proporciona ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

En una realización, se proporciona ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Se proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o trastorno mediado por la KMO.

Se proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica,

enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otros afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo de demencia asociado al SIDA, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, infección, shock cardiovascular, traumatismo severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, enfermedad isquémica intestinal, enfermedad hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.

Se proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

Se proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Se proporciona también el uso de ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la pancreatitis aguda.

En una realización, se proporciona el uso de ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Un compuesto particular de la invención para uso en los métodos de tratamiento mencionados antes es el ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Composiciones

Los compuestos de la invención se formularán normalmente, pero no necesariamente, en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente está adaptada para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, polvos reconstituibles, soluciones inyectables o para perfusión o suspensiones o supositorios.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma farmacéutica particular elegida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular que pueden desempeñar en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar la producción de formas farmacéuticas estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para facilitar el transporte del compuesto o compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables una vez administrados al paciente desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano, o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden elegir por su capacidad para mejorar el cumplimiento de la terapia por parte del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, agentes de carga, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tampón. Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden cumplir más de una función y pueden cumplir funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente presente en la formulación y de qué otros excipientes están presentes en la formulación.

Los expertos en este campo poseen el conocimiento y destreza en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para uso en la invención. Además, hay una serie de recursos que están disponibles para los expertos en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos de ellos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los métodos comúnmente utilizados en la técnica están descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

La composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente está adaptada para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, comprimidos para chupar, polvos reconstituibles, soluciones inyectables o para perfusión o suspensiones o supositorios.

La composición farmacéutica de la invención puede contener de 0,1 % a 99 % en peso del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de las afecciones o trastornos mencionados antes variará de la manera habitual con la gravedad de las afecciones o trastornos, el peso del sujeto y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 5000 mg, de 1,0 a 500 mg o de 1,0 a 200 mg y dichas dosis unitarias pueden ser administradas más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia se puede extender durante varias semanas, meses o años.

En una realización, son preferibles soluciones inyectables o soluciones para perfusión, o polvos reconstituibles.

En una realización, es preferible una composición adaptada para formulación oral.

Las comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); y agentes humectantes aceptables (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser recubiertos según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales, sales tampón y agentes edulcorantes, según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración parenteral, se preparan formas farmacéuticas unitarias fluidas utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, en ampollas o en multidosis, utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. Al preparar soluciones, el compuesto puede ser disuelto para inyección y esterilizado por filtración antes de llenarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. Ventajosamente, se disuelven en el vehículo adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tampón. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenar el vial y eliminar el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede conseguir por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, contienen también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que comprende también uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de la invención se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención se pueden formular también como preparaciones depot. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales

poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Para administración intranasal, los compuestos de la invención se pueden formular como soluciones para administración a través de un dispositivo adecuado de dosis medida o de dosis unitaria o, alternativamente, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para la administración utilizando un dispositivo de administración adecuado. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) se pueden formular para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), depot o rectal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o de la nariz).

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Las pomadas y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración en el ojo se pueden fabricar de manera estéril utilizando componentes esterilizados.

La invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo de demencia asociado al SIDA, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, infección, shock cardiovascular, traumatismo severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras severas, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos, enfermedad isquémica intestinal, enfermedad hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Datos biológicos

La inhibición de la KMO se puede determinar mediante análisis por espectrometría de masas con sistema Rapidfire realizado sobre la enzima humana clonada como se describe en la presente memoria. Los compuestos de la fórmula (I) han demostrado actividad inhibidora de la enzima KMO, utilizando el ensayo funcional MS Rapidfire descrito en la presente memoria, o un ensayo sustancialmente similar.

Protocolo de ensayo para KMO por espectrometría de masas (MS) con sistema Rapidfire

Materiales y métodos

Materiales

L-quinurenina (Kyn), 3-hidroxi-DL-quinurenina (3-HK), β-nicotinamida-adenina-dinucleótido 2'-fosfato reducido sal tetrasódica hidratada (NADPH), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico (HEPES), DL-ditiotreitol (DTT), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), CHAPS y ácido trifluoroacético (TFA) se compraron de Sigma-Aldrich Ltd. (Gillingham, Dorset, UK). El acetonitrilo grado HPLC y el ácido fórmico fueron suministrados por Fisher Scientific (Loughborough, UK)

Clonación y expresión de KMO humana

La KMO humana de longitud completa se amplificó por PCR a partir de pcDNA5/FRT/V5-His-TOPO/hKMO (vector suministrado por la Universidad de Edimburgo) y se clonó en pGEX6P-1 (GE Healthcare) utilizando los sitios de restricción BamH1 y Sal1. El DNA que codifica la marca N-terminal de glutatión-S transferasa (GST), seguido por un sitio de escisión de la Pre-Scission proteasa, y la KMO de longitud completa se amplificó por PCR a partir de pGEX6P-l-KMO y se clonó en pFastbac1 (Invitrogen) utilizando los sitios de restricción Xbal y EcoR1.

El pFastbacl GST-KMO se transpuso en el genoma del baculovirus utilizando la tecnología BAC-to-BAC (Invitrogen) y se preparó el bacmid DNA y se transfectó en células de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) utilizando Cellfectin II (Invitrogen). La expresión de una proteína del peso molecular esperado (Mr 82.634) se observó mediante análisis de transferencia Western utilizando conjugado anti-GST-peroxidasa.

Preparación de membranas a partir de células Sf9 que expresan GST-KMO humano

Se generó un stock de virus P1 a partir de un solo clon y se utilizó para infectar 3 cultivos de 1,5 L de células Sf9 en matraces Corning Fernbach de 3 L. Las células Sf9 se cultivaron en medio Hyclone SFX (Thermo Scientific) a aproximadamente 3 x 10^6 células/ml y se infectaron con una multiplicidad nominal de infección de 3. Se cosecharon las células después de 48 horas y se rompieron mezclando en HEPES 50 mM, pH 7,4, tampón de EDTA 1 mM que contenía inhibidores de la proteasa. Se utilizó un centrifugado a baja velocidad (400 g) para separar los restos celulares, seguido por un centrifugado a alta velocidad (75 000 g) para sedimentar las membranas. Se purificaron las membranas en un gradiente discontinuo de densidad de sacarosa por resuspensión en sacarosa al 10 % (p/v) y estratificación sobre sacarosa al 40 % (p/v), ambas en el tampón anterior. Este se centrifugó a 150 000 g y las

membranas purificadas se tomaron de la interfaz, se recogieron por centrifugación a 100 000 g, se resuspendieron en tampón y se dividieron en alícuotas para almacenarlas a -80 ºC. Se encontró que la actividad de KMO estaba asociada solamente con la fracción de membrana y no se detectó ninguna actividad de KMO en membranas preparadas a partir de células Sf9 no infectadas. Se preparó un lote de 104 mg de membranas de Sf9 con KMO purificadas (determinado por el ensayo de proteínas Pierce BCA utilizando albúmina de suero bovino como estándar) y se validó con el ensayo de espectrometría de masas de alto rendimiento del sistema RapidFire (RapidFire High-Throughput Mass Spectrometry (RF MS)).

Ensayo de espectrometría de masas de alto rendimiento en el sistema RapidFire (RapidFire High-Throughput Mass Spectrometry Assay).

Método 1

Se prepararon diluciones seriadas al triple, 11 puntos, de los compuestos de ensayo en DMSO y se dispensaron 100 nL de estas soluciones a placas de polipropileno con base en V de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Stonehouse, UK) utilizando un dispensador acústico Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Esto dio un intervalo de concentraciones de ensayo finales entre 100 µM y 1,7 nM en un volumen de ensayo final de 10 µL (véase más adelante). Se dispensaron 100 nL de DMSO a las columnas 6 y 18 para controles alto y bajo, respectivamente, con inactivación previa de la enzima en la columna 18 mediante la dispensación previa de 30 µL de TFA al 0,5 % (v/v).

Las condiciones para el ensayo de KMO humana utilizando membranas con KMO aisladas fueron HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 1 mM, CHAPS 100 µM, NADPH 200 µM, quinurenina 10 µM y membranas con KMO a 8 µg/ml en un volumen total de reacción de 10 µL.

Los ensayos se realizaron mediante la dispensación inicial de 5 µL de una solución de enzima 2x (membranas con KMO a 16 µg/ml en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 2 mM, CHAPS 200 µM) en placas que contenían 100 nL de compuestos e incubando durante 10 min a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 5 µL de solución de sustrato 2x (NADPH 400 µM, quinurenina 20 µM en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM) y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente antes de sofocar la reacción con 30 µL de TFA al 0,5 % (v/v). Se centrifugaron las placas a 2500 rpm durante 10 minutos antes del análisis. Todas las adiciones se realizaron utilizando un dispensador Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Las placas de ensayo enfriadas se transfirieron a un sistema de extracción de fase sólida (SPE) con muestreador automático integrado, RapidFire200 de alto rendimiento (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Se aspiraron muestras de cada pocillo durante 500 ms y se cargaron 10 µL directamente en un cartucho RapidFire microescala SPE C18 (tipo C), que se lavó durante 3 s con agua de grado HPLC que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v) para eliminar componentes no orgánicos. Después se eluyeron los analitos al espectrómetro de masas, en un ciclo de elución de 3 s, utilizando acetonitrilo al 80 % (v/v) en agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v), y el cartucho se equilibró después lavando con agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v) durante 500 ms. Esto dio un tiempo total de ciclo de 7 s, lo que permitió el análisis de una placa de 384 pocillos en aproximadamente 45 minutos.

Se detectaron tanto Kyn como 3-HK utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex AP14000 (Applied Biosystems, Concord, Ontario, Canada), equipado con una interfaz de electronebulización y operado en modo de iones positivos. Se utilizó la monitorización de reacción múltiple (MRM) para detectar tanto Kyn como 3-HK utilizando transiciones Q1/Q3 a m/z de 209,4 a 192,0 y m/z de 225,3 a 208,2, respectivamente. El espectrómetro de masas utilizó un voltaje ESI de 5500 V y una temperatura fuente de 600 ºC, con un tiempo de permanencia de 50 ms para cada transición.

Análisis de los datos

Las transiciones MRM individuales se guardaron como archivos de texto y los cromatogramas de iones extraídos se integraron y se procesaron utilizando el software de integración de picos RapidFire® (versión 3.6).

Utilizando el área de picos integrada para 3-HK se analizaron los datos dentro de ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK). Las curvas de dosis-respuesta se ajustaron a la ecuación (1):

$$\textit{Inhibición}\ (\%) = \frac{(a-d)}{1+\left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^{S}} + d \qquad (1)$$

Donde *a* es la respuesta no inhibida, *d* es la respuesta totalmente inhibida, [*I*] es la concentración del inhibidor, IC_{50} es la [I] que da 0,5 x (a-d) y S es la pendiente de la curva.

Método 2

Se prepararon diluciones seriadas al triple, 11 puntos, de los compuestos de ensayo en DMSO y se dispensaron 100 nL de estas soluciones a placas de polipropileno con base en V de 384 pocillos (Greiner Bio-one, Stonehouse, UK) utilizando un dispensador acústico Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Esto dio un intervalo de concentraciones de ensayo finales entre 10 µM y 1,7 nM en un volumen de ensayo final de 10 µL (véase más adelante). Se dispensaron 100 nL de DMSO a las columnas 6 y 18 para controles alto y bajo, respectivamente, con inactivación previa de la enzima en la columna 18 mediante la dispensación previa de 50 µL de TFA al 0,5 % (v/v).

Las condiciones para el ensayo de KMO humana utilizando membranas con KMO aisladas fueron HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 1 mM, CHAPS 100 µM, NADPH 200 µM, quinurenina 10 µM y membranas con KMO a 4 µg/ml en un volumen total de reacción de 10 µL.

Los ensayos se realizaron mediante la dispensación inicial de 5 µL de una solución de enzima 2x (membranas con KMO a 8 µg/ml en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM, EDTA 2 mM, CHAPS 200 µM) en placas que contenían 100 nL de compuestos e incubando durante 30 min a temperatura ambiente. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 5 µL de solución de sustrato 2x (NADPH 400 µM, quinurenina 20 µM en HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 2 mM) y se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente antes de sofocar la reacción con 50 µL de TFA al 0,5 % (v/v). Se centrifugaron las placas a 3000 rpm durante 10 minutos antes del análisis. Todas las adiciones se realizaron utilizando un dispensador Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Las placas de ensayo enfriadas se transfirieron a un sistema de extracción de fase sólida (SPE) con muestreador automático integrado, RapidFire200 de alto rendimiento (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Se aspiraron muestras de cada pocillo durante 650 ms y se cargaron aproximadamente 10 µL directamente en un cartucho RapidFire microescala SPE C18 (tipo C), que se lavó durante 1500 ms con agua de grado HPLC que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v) para eliminar componentes no orgánicos. Después se eluyeron los analitos al espectrómetro de masas, en un ciclo de elución de 1500 ms, utilizando acetonitrilo al 80 % (v/v) en agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v), y el cartucho se equilibró después lavando con agua que contenía ácido fórmico al 0,1 % (v/v) durante 500 ms. Esto dio un tiempo total de ciclo de 7 s, lo que permitió el análisis de una placa de 384 pocillos en aproximadamente 45 minutos.

Se detectaron tanto Kyn como 3-HK utilizando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Sciex AP14000 (Sciex, Warrington, Cheshire, UK), equipado con una interfaz de electronebulización y operado en modo de iones positivos. Se utilizó la monitorización de reacción múltiple (MRM) para detectar tanto Kyn como 3-HK utilizando transiciones Q1/Q3 a m/z de 209,2 a 192,0 y m/z de 225,3 a 208,1, respectivamente. El espectrómetro de masas utilizó un voltaje ESI de 5500 V y una temperatura fuente de 650 ºC, con un tiempo de permanencia de 50 ms para cada transición.

Análisis de los datos

Las transiciones MRM individuales se guardaron como archivos de texto y los cromatogramas de iones extraídos se integraron y se procesaron utilizando el software de integración de picos RapidFire® (versión 4.0).

Utilizando el área de picos integrada para 3-HK se analizaron los datos dentro de ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK). Las curvas de dosis-respuesta se ajustaron a la ecuación (1):

$$\textit{Inhibición}\ (\%) = \frac{(a-d)}{1+\left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^{S}} + d \qquad (1)$$

Donde *a* es la respuesta no inhibida, *d* es la respuesta totalmente inhibida, [*I*] es la concentración del inhibidor, IC_{50} es la [I] que da 0,5 x (a-d) y S es la pendiente de la curva.

Los compuestos de los Ejemplos 1-33 se ensayaron esencialmente como se describe en uno de los ensayos anteriores. Los expertos en la técnica reconocerán que los ensayos de unión *in vitro* y los ensayos basados en células para la actividad funcional están sujetos a variabilidad experimental. Por consiguiente, se debe entender que los valores de pIC_{50} dados a continuación son solo a modo de ejemplo.

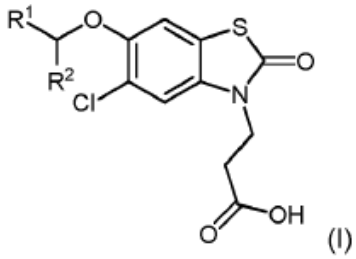
Los compuestos ejemplificados de la invención tienen valores medios de pIC_{50} de ≥ 5,5 en al menos uno de los ensayos de MS Rapidfire anteriores.

Los ejemplos 1, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 32 y 33 tenían valores medios de pIC_{50} de ≥ 8,0 en al menos uno de los ensayos de MS Rapidfire anteriores.

El ejemplo 1 tenía un valor medio de pIC_{50} de 8,9 en al menos uno de los ensayos de MS Rapidfire anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en donde:

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con metilo, etilo, halo o =O; y

R^2 es H, metilo o etilo.

o una de sus sales.

2. Un compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona de la lista que consiste en piridinilo, piridazinilo y pirimidinilo; en donde los piridilo, piridazinilo y pirimidinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con metilo, etilo o halo.

3. Un compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 es 5-metil-piridin-2-ilo.

4. Un compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^2 es metilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la lista que consiste en:

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridin-2-il)etoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridazin-3-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(6-metilpiridazin-3-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-cloropirimidin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(piridin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[(5-metilpiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-2-oxo-6-[1-(pirimidin-2-il)propoxi]-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

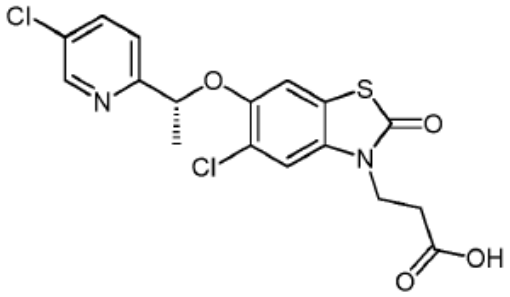
ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-metilpirimidin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(5-cloropiridin-2-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico; y

ácido 3-{5-cloro-6-[1-(6-metilpiridazin-3-il)propoxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-3-il}propanoico;

o una de sus sales.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es ácido 3-(5-cloro-6-[(R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etoxi]-2-oxo-benzo[d]tiazol-3(2H)-il)propanoico



o una de sus sales.

7. El compuesto de la reivindicación 6, como el ácido libre.

8. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica que comprende: a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una afección o trastorno mediado por KMO.

12. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de pancreatitis aguda, enfermedad renal crónica, enfermedad renal aguda, lesión renal aguda, otras afecciones asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Parkinson, complejo de demencia asociado al SIDA, infección por VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), depresión, esquizofrenia, infección, shock cardiovascular, traumatismo severo, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, colecistitis aguda, quemaduras graves, neumonía, procedimientos quirúrgicos extensos,

enfermedad isquémica intestinal, enfermedad hepática aguda grave, encefalopatía hepática aguda grave o insuficiencia renal aguda.