

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03003680 00000001 Folios: 43
Fecha (IMP): 2003-02-14 17:27:57
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TRAMITE 011 EVENTO 379 ACTUACION 329

Referencia : Expediente No. 03.003.680
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Asunto : Solicitud de Patente para: NUEVOS
COMPUESTOS Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE TRANSPORTE DE GLICINA.
Fecha de solicitud : 21 de enero de 2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en
el asunto antes identificado, atentamente presento la descripción del invento
traducido al español.

Atentamente pido que se continúe con su tramitación.

Bogotá, 14 FEB 2003

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

Colo: 3003-841-002-0
JBP/mrm-Id-88

COMPUESTOS NUEVOS Y SUS USOS COMO INHIBIDORES DEL TRANSPORTE
DE GLICINA

La presente invención proporciona los compuestos nuevos de la fórmula general I y sus usos como inhibidores del transporte de glicina.

Fundamentos de la invención

El ácido glutámico es el aminoácido de mayor poder excitatorio en el sistema nervioso central de los mamíferos (CNS), y actúa a través de dos clases de receptores, los receptores ionotrópicos y metabotrópicos, respectivamente. Los receptores ionotrópicos de glutamato se dividen en tres subtipos basados en las afinidades de agonistas para estos receptores, es decir, receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido propanoico (R,S)-2-amino-3-(3-hidroxil-5-metilisoxazol-4-il) (AMPA), y ácido cálnico (o cainato).

El receptor NMDA contiene sitios de enlace para compuestos modulatorios tales como la glicina y las poliaminas. La unión de la glicina a su receptor intensifica la activación del receptor NMDA. Tal activación del NMDA puede ser un objetivo potencial para el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades asociadas a la disfunción del receptor NMDA. Una activación se puede alcanzar por medio de un inhibidor del transportador de glicina.

La clonación molecular ha revelado la existencia de dos tipos de receptores de glicina, GlyT-1 y GlyT-2, en los cuales GlyT-1 se puede subdividir posteriormente en GlyT-1a y GlyT-1b, y GlyT-1c.

El receptor NMDA se bloquea por medio de compuestos

5

tales como la fenciclidina, la cual induce a un estado psicótico, que se asemeja a la esquizofrenia. Asimismo, los antagonistas de NMDA, tales como la cetamina, induce a síntomas negativos y cognitivos similares a la esquizofrenia. Esto indica que la disfunción del receptor NMDA se incluye en la patofisiología de la esquizofrenia. El receptor NMDA se ha asociado con un número de enfermedades, tales como el dolor (Yaksh, Pain 1989, 37, 111-123), espasticidad, mioclono y epilepsia (Truong et. Al, Movement Disorders, 1988, 3, 77-87), aprendizaje y memoria (Rison et. Al. Neurosci.Biobehav. Rev., 1995, 19, 533-552). Así, se cree que los antagonistas transportadores de glicina ó los inhibidores son altamente beneficiosos en el tratamiento de la esquizofrenia, otras psicosis, demencia, y el mejoramiento de la cognición en condiciones en las cuales los procesos cognitivos están disminuidos, es decir, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con infarto múltiple, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica ó las enfermedades en las cuales el cerebro se encuentra dañado por la influencia externa ó interna, tales como el trauma ó parálisis cerebral.

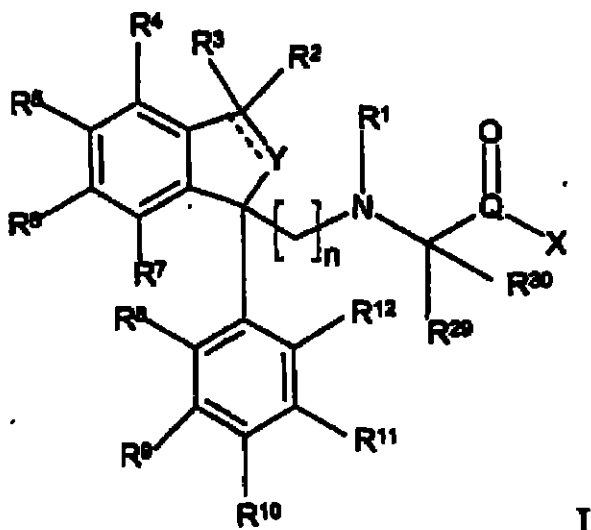
Se han dado a conocer ensayos clínicos con glicina (Javiert et. Al. Am. J. Psychiatry, 1994, 151, 1234-1236), (Leiderman et. Al, Biol. Psychiatry, 1996, 39, 213-215). Se reporta que el tratamiento con dosis elevadas de glicina mejora los síntomas de la esquizofrenia. Existe la necesidad de compuestos más eficaces como los ligandos para el transportador de glicina para el tratamiento de las enfermedades asociadas con el NMDA.

Los compuestos de la presente invención son ligandos potentes para el transportador de glicina.

52/30

Breve descripción de la invención

La invención proporciona los compuestos nuevos de la fórmula I que se muestra a continuación:



en la cual

R^1 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo, ó cicloalquilalquilo;

R^2 y R^3 en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , ó cicloalquilo de C_{3-8} - alquilo de C_{1-6} ó R^2 y R^3 juntos forman un cicloalquilo de C_{3-8} ;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, CF_3 , NO_2 , CN_{1-6} alquilo, alquenoilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , C_{1-6} -alquiltio, OH, SH, $NR^{14}R^{15}$, en los cuales R^{14} y R^{15} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; $-COR^{16}$ en los cuales R^{16} representa OH, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $NR^{17}R^{18}$, en los cuales R^{17} y R^{18} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; arilo ó heteroarilo, en los cuales el arilo y el heteroarilo se substituyen en forma opcional una ó más veces con halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , alquilo de C_{1-6} , alquenoilo de C_{2-6} , C_{2-6} alquinilo, cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , tioalquilo de C_{1-6} , OH, SH, $NR^{24}R^{25}$ en los

53

cuales R^{24} y R^{25} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ;

ó R^4 y R^5 , ó R^5 , ó R^6 , ó R^6 , y R^7 juntos forman un anillo fusionado, aromático, saturado ó saturado en forma parcial, el cual contiene en forma opcional uno ó más heteroátomos tales como O, N, ó S;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , CN_{1-6} alquilo, alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-6} , OH, SH, $NR^{19}R^{20}$, en los cuales R^{19} y R^{20} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; ó R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan $-COR^{21}$, en los cuales R^{21} representa OH, alcoxi de C_{1-6} , $NR^{22}R^{23}$, en los cuales R^{22} y R^{23} en forma independiente representan

hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; ó R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan arilo ó heteroarilo, en los cuales el arilo y el heteroarilo se substituyen en forma opcional una ó más veces con halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , C_{2-6} alquino, cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , tioalquilo de C_{1-6} , OH, SH, COR^{26} , en los cuales R^{26} representa OH, alcoxi de C_{1-6} ó alquilo de C_{1-6} ; ó $NR^{30}R^{31}$, en los cuales R^{30} y R^{31} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ;

R^8 y R^9 , ó R^9 , ó R^{10} , ó R^{10} , ó R^{11} , ó R^{11} y R^{12} juntos forman un anillo fusionado, aromático, saturado ó saturado en forma parcial, el cual contiene en forma opcional uno ó más heteroátomos tales como O, N, ó S;

Y es O, S, CH_2 , ó CH y cuando Y es CH entonces la línea de puntos es un enlace;

N es 2, 3, 4, 5, ó 6;

Q representa C, $P-OR^{29}$, ó $S=O$, en el cual R^{29} representa hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} , arilo ó aril- alquilo de C_{1-6} , en el cual el arilo se puede sustituir con halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , ó alquilo de C_{1-6} ; en forma opcional R^{27} y R^{28}

54 5X

juntos forman un anillo, el cual puede contener átomos de nitrógeno, oxígeno, ó de sulfuro adicionales y el anillo puede ser saturado en forma parcial;

R^{29} y R^{30} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , un cicloalquilo, ó un cicloalquiloalquilo.

ó su sal de adición aceptable para uso farmacéutico;

Los compuestos son útiles como inhibidores del transportador de glicina y útiles en el tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición del transportador de glicina.

Descripción detallada de la invención

En una representación preferible de la invención Q es C;

Otras representaciones preferibles son aquellas en las cuales n es 2 ó 3;

Otra representación preferible es aquella en la cual R^1 es CH_3 ;

Otra representación preferible es aquella en la cual X es OH ó alcoxi de C_{1-6} ; con mayor preferencia es aquella en la cual X es OH, OCH_3 , ó OC_2H_5

Otras representaciones preferibles son aquellas en las cuales R^7 representa hidrógeno, y R^4 , R^5 , ó R^6 representan hidrógeno, CN, halógeno, alquilo de C_{1-6} , CF_3 ó fenilo substituido en forma opcional una ó más veces con halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , CF_3 , ó R^4 , R^5 , ó R^6 representan un heteroarilo substituido en forma opcional una ó más veces con halógeno, ó en las cuales R^4 , R^5 , ó R^5 , y R^6 juntos forman un arilo fusionado;

57

Otra representación preferible es aquella en la cual R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , ó R^8 , R^9 , ó R^9 y R^{10} juntos forman un anillo fusionado;

En una realización más preferible uno ó dos de R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representan halógeno, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} ;

En una realización más preferible de la invención R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{12} son todos hidrógeno y R^5 representa halógeno, CF_3 , CN, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , ó $-COR^{16}$, en la cual R^{16} representa alquilo de C_{1-6} , y R^{10} y R^{11} representan hidrógeno, halógeno, CF_3 ó CN, siempre que al menos uno de R^{10} y R^{11} no sea hidrógeno;

R^{29} y R^{30} representan en forma independiente hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ó R^2 y R^3 juntos forman un cicloalquilo de C_{3-8} ;

Otra representación preferible de la invención es en el cual los compuestos son los siguientes:

éster etílico de N-{3-[5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}glicina

éster etílico de N-{3-[5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroiso-benzofuran-1-il]-1-propil} -N-metilglicina,

N-{3-[5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}glicina,

N-{3-[5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metil(1etil)glicina,

N-{3-[1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilalanina,

N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metil(1-etil)glicina,

N-{3-[4-cloro-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[4-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilalanina,

N-{3-[6-cloro-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[6-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[6-cloro-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[6-cloro-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-fluoro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-fluoro-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilalanina,

N-{3-[5-ciano-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-ciano-1-(4-cianofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilalanina,

5x

N-{3-[5-ciano-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{2-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]etil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilalanina,

N-{3-[3-ciclo-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-N-metilglicina,

N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-N-metilalanina,

N-{3-[1-(4-Fluoro-fenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-Bromo-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina,

N-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-[3-(3-metil-1-fenil-1H-inden-1-il)-propil]-N-metilglicina,

N-[3-(5-Cloro-1-tiofen-2-il-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilglicina,

N-[3-(5-Cloro-1-tiofen-2-il-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-propil]-N-metil(1-etil)glicina,

N-[3-(3-metil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilalanina,

N-[3-(3-metil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metil(1-etil)-glicina,

N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil]-N-metilalanina,

58

N-[3-(3,3-Dimetil-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil]-N-metilalanina,

N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-etil]-N-metil-(1-etil)glicina,

N-[3-(3,3-Dimetil-1-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-etil]-N-metil(1-etil)glicina,

N-[3-(3,3-Dietil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilalanina,

N-[3-(3,3-Dietil-1-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilalanina,

N-[3-(3,3-Dietil-1-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-Nmetilglicina,

N-[3-(1-fenil-1,3-dihidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-N-metilalanina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-3,3-dimetil-indan-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-3,3-dietil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilalanina,

N-[2-(3-metil-1-fenil-indan-1-il)-etil]-amino}-N-metilalanina,

N-[3-(1-fenil-(1H)-inden-1-il)-propil]-N-metilalanina,

N-{3-[1-(4-Fluoro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilalanina,

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2-tiofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(3-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2,5-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina ,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(3-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2,5-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina,

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina ,
ó sus sales de adición aceptadas para uso farmacéutico.

La invención proporciona Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula I tal como se definió anteriormente ó una de sus sales de adición de ácido aceptable para uso farmacéutico en una cantidad efectiva en forma terapéutica y una combinación con uno ó más vehículos ó diluyentes.

La invención además proporciona el uso de compuestos como los anteriormente mencionados para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que responden a ligandos del transportador de glicina.

En representaciones preferibles de la invención, los ligandos son antagonistas del transportador de la glicina.

La sales de adición aceptables para uso farmacéutico son aquellas, lo que forma aniones aceptables para uso farmacéutico tales como ácidos maléico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metansulfónico, etanedisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benzenesulfónico y teofilina acético, además de 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina. Ejemplos de tales sales inorgánicas son aquellas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico.

Los compuestos de la invención se pueden administrar

en cualquier forma adecuada tal como en forma oral ó parenteral, y se puede presentar en cualquier forma adecuada para tal administración, por ejemplo en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, ó soluciones ó dispersiones para inyección. De preferencia, y de acuerdo con el propósito de esta invención, el compuesto de la invención se administra en la forma de una entidad farmacéutica sólida, en forma adecuada como un comprimido ó una cápsula ó en la forma de una suspensión, solución, ó dispersión para inyección.

Los métodos para la preparación de las formas farmacéuticas sólidas se conocen en la técnica. Los comprimidos pueden así prepararse por medio de la mezcla de los ingredientes activos con adyuvantes comunes y/o diluyentes y posteriormente comprende la mezcla en una máquina adecuada de formación de comprimidos. Ejemplos de adyuvantes ó diluyentes comprenden: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se puede utilizar cualquier otro adyuvante ó aditivos como los colorantes, aromatizantes, conservantes, etc. que sean compatibles con los ingredientes activos.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas solvatada ó no solvatada con solventes aceptados para uso farmacéutico tales como el agua, el etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención contienen centros quirales y tales componentes existen en la forma de isómeros (por ejemplo, enantiómeros). La invención incluye tales isómeros y cualquiera de sus mezclas, lo que incluye las mezclas racémicas.

82

Las formas racémicas se pueden descomponer en antípodes ópticos por medio de métodos conocidos, por ejemplo, por medio de la separación de sus sales diastereoméricas, con un ácido activo en forma óptica, y por medio de la liberación del compuesto de amino activo en forma óptica por medio del tratamiento con una base. Otro método para la descomposición de racematos en los antípodes ópticos se basa en la cromatografía sobre una matriz activa en forma óptica. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden así descomponerse en sus antípodes ópticos, por ejemplo, por medio de la cristalización fraccionada de sales d- ó l- (tartratos, mandelatos, ó canforsulfonato), por ejemplo. Los compuestos de la presente invención se pueden descomponer además, por medio de la formación de derivados diastereoméricos.

Se pueden utilizar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica. Tales métodos incluyen aquellos descritos por J. Jaques, A. Collet, y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Nueva York (1981).

Además se pueden preparar compuestos activos en forma óptica a partir de materiales iniciales activos en forma óptica.

Definición de sustituyentes

El halógeno significa flúor, cloro, bromo, ó yodo. Los halógenos preferidos son F y Cl.

El término alquilo de C₁₋₆ se refiere al grupo alquilo ramificado ó no ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono incluidos, tales como el metilo, el etilo, 1-propilo,

2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilo-2-propilo, y 2-metilo-1-propilo. Los alquilos preferidos son el metilo y el etilo.

En forma similar, el alquenilo de C_{2-6} y el alquinilo de C_{2-6} , respectivamente, designan tales grupos que tienen de dos a seis átomos de carbono, que incluye un doble enlace y un triple enlace respectivamente, tales como el etenilo, el propenilo, el butenilo, el propinilo, y el butinilo.

El término cicloalquilo C_{2-6} designa un carbociclo monocíclico ó bicíclico que tiene de tres a ocho átomos-C, tales como el ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término cicloalquiloalquilo de C_{3-8} designa un cicloalquilo tal como se definió anteriormente y un alquilo tal como se describió anteriormente;

Los términos alcoxi de C_{1-6} y alquiltio de C_{1-6} designan tales grupos, en los cuales el grupo alquilo es alquilo de C_{1-6} tal como se definió anteriormente.

El término arilo designa un hidrocarburo aromático tal como el fenilo ó el naftilo;

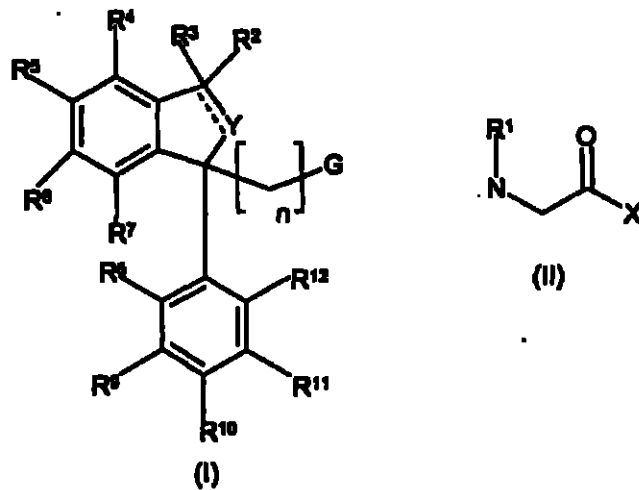
El término heteroarilo se refiere a un grupo aromático heterocíclico mono- ó bicíclico que contiene por lo menos un átomo N, S, ó O, tal como el furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, indolilo; Los heteroarilos preferidos son los heteroarilos monocíclicos. Se prefiere en forma especial el tienilo;

Ejemplos de preparación

Los compuestos de la invención se pueden preparar de la siguiente forma:

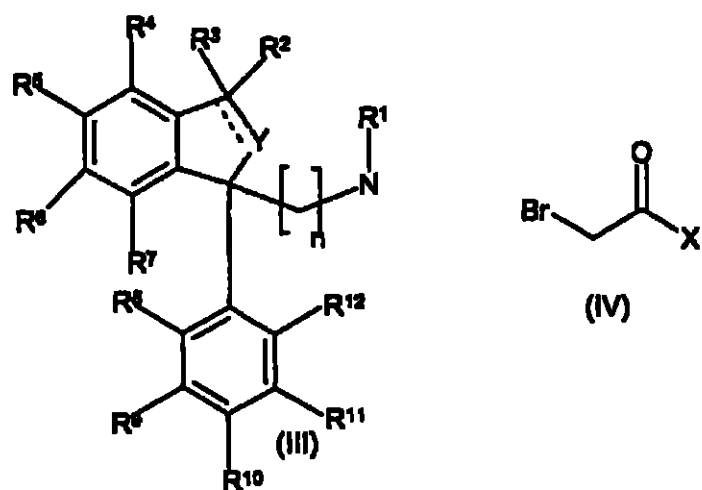
1) Por medio de la alquilación de un amino de la fórmula II con un agente alquilante de la fórmula I

G es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halógeno ó mesilato.



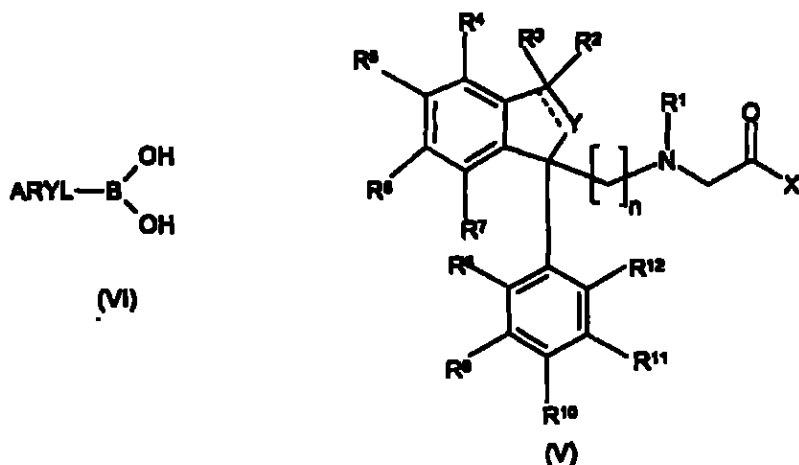
Los sustituyente R^1 - R^{12} , n , Y , y X son como se definió anteriormente;

2) Por medio de la alquilación de un amino de la fórmula III con un agente alquilante de la fórmula IV



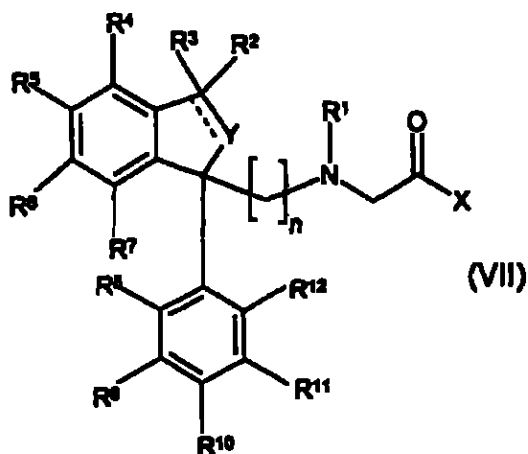
en la cual los sustituyentes R^1 - R^{12} , n , Y , y X son como se definió anteriormente;

3) Por medio del acoplamiento de un sustituyente arilo de la fórmula IV al derivado bromuro de arilo de la fórmula V



en la cual los sustituyentes R^4 - R^7 son halógenos, R^1 - R^3 y R^8 - R^{12} , n , Y y X son tal como se definió anteriormente

4) Por medio de la hidrolización del grupo éster de un compuesto de la fórmula VII hasta obtener el derivado ácido carboxílico correspondiente



los sustituyentes R^1 - R^{12} , n , y Y son tal como se

definió anteriormente y X es OH en el producto final;

Las alquilaciones de acuerdo con los Métodos 1 y 2 se llevan a cabo en forma conveniente en un solvente inerte tal como un alcohol en ebullición en forma adecuada ó cetona ó en tetrahidrofurano, de preferencia en la presencia de una base orgánica e inorgánica (carbonato de potasio, diisopropiletilamino, ó trietilamino) a temperatura de reflujo. En forma alternativa, las alquilaciones se puede realizar a una temperatura fija, que es diferente del punto de ebullición, en uno de los solventes mencionados anteriormente ó en dimetilformamida, dimetilsulfoxida, ó N-metilopirrolidina-2-uno, de preferencia en la presencia de una base.

Las reacciones de la fórmula I se preparan por medio de métodos descriptos en la literatura, remitirse por ejemplo, US 3.549.656; GB 1166711 y Dykstra et. Al., J. Med. Chem. (1967), 10(3), 418-28.

Los derivados de la glicina de la fórmula II están bien descriptos en la literatura.

Los aminos de la fórmula III se preparan por medio de métodos descriptos por Bigler et al, Eur. J. Med. Chem. 12 (1977) 289.

Los derivados del biarilo de la fórmula IV se preparan por medio del acoplamiento del tipo suzuki de un ácido borónico de arilo con el haluro deseado en dimetoxietano, tetrahidrofurano ó tolueno que contienen una base inorgánica tal como el carbonato de sodio y un catalizador de paladio a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente.

La hidrólisis de acuerdo con el Método 4 se realiza en forma conveniente en un alcohol en ebullición en forma adecuada en la presencia de una base acuosa tal como, por ejemplo, hidróxido sódico a temperatura ambiente.

Los materiales iniciales de la fórmula V se preparan por medio de los Métodos 1 ó 2.

Experimental

Los puntos fusión se determinaron en un aparato Büchi SMP-20 y no se corrigieron.

Los datos analíticos LC-MS se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con la fuente IonSpray y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Las condiciones LC (50 X 4.6 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 µm) fueron una elución de gradiente lineal con ácido agua/acetonitrilo/trifluoroacético (90:10:0.05) a ácido agua/acetonitrilo/trifluoroacético (10:90:0.03) en 7 min, a mL/min. Se determinó la pureza por medio de la integración el trazado UV (254 nm). Los tiempos de retención, R_t se expresan en minutos.

Los espectros de masa se obtuvieron por medio de un método de alternación de barrido hasta obtener la información del peso molecular. El ion molecular, MH^+ , se obtuvo a un voltaje bajo de orificio (5-20V) y la fragmentación a un voltaje alto de orificio (100V).

Se realizó la separación-LC-MS preparatoria sobre el mismo instrumento. Las condiciones LC (50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 µm) fueron una elución de gradiente lineal con ácido agua/acetonitrilo/trifluoroacético

68

(80:20:0.05) hasta ácido agua/acetonitrilo/trifluoroacético (10:90:0.03) en 7 min, a 22.7 mL/min. La recolección de la fracción se realizó por medio de la detección de flujo split por MS.

Se registraron los espectros de ^1H NMR a 500.13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500 ó a 250.13 MHz en un instrumento Bruker AC 250. Se utilizó cloroformo deuterado (99.8%D) ó dimetil sulfóxido (99.9%D) como solventes. Se utilizó TMS como estándar de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresaron en valores ppm. Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad de las señales NMR: s=singlete, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, qu=quinteto, h=hepteto, dd=doble dobleto, dt=doble tripleto, dq=doble cuarteto, tt=tripleto de tripletes, m=multiplete, b=singlete amplio. Las señales NMR que corresponden a los protones ácidos generalmente se omiten. El contenido de agua en los compuestos cristalinos se determinó por medio de la titulación de Karl Fischer. Los procedimientos operativos estándar se refieren a la extracción con el solvente orgánico indicado a partir de soluciones acuosas adecuadas, por medio del secado de los extractos orgánicos combinados (MgSO_4 , Na_2SO_4 anhidro), por medio del filtrado y la evaporación del solvente al vacío. Para la cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice del tipo Kieselgel 60, 230-400 ASTM. Para la cromatografía de intercambio iónico, se utilizó un SCX, 1g, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776. El uso previo de las columnas SCX se pre acondicionó con solución de ácido acético al 10% en metanol (3mL).

Los siguientes ejemplos ilustrarán en mayor medida la invención. Sin embargo, no se deben considerar como limitativos.

Ejemplo 1**1ª, Éster etílico de N-(3-(5-Ciano-1-4(fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-1-il)-1-propil)-glicina..**

Se trató por goteo una mezcla en agitación de 3-(5-Ciano-1-4(fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-1-il)-1-propil amina (1.5 g), carbonato de potasio (1.3 g), y etanol (15 mL) con una solución de bromoacetato de etilo (0.75 g) en etanol (15 mL) a temperatura ambiente. Luego del reflujo durante 1,5 horas, se enfrió la mezcla y se concentró al vacío. El procedimiento estándar con acetato de etilo dio un aceite, el cual se purificó por medio de la cromatografía flash (eluyente heptano/acetato de etilo/trietilamina 26:70:4). Se obtuvo el compuesto del título como un aceite claro (0.77 g). LC/MS (m/z) 383 (MH⁺), pureza (UV): >99%.

Ejemplo 2**2ª, Éster etílico de N-(3-(5-Ciano-1-4(fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-1-il)-1-propil)-N-metilglicina..**

Se mantuvo a reflujo durante 16 horas una mezcla en agitación de yoduro de 3-(5-Ciano-1-4(fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-1-il)-1-propilo (3.1 g), N-metilglicinato de etilo (4.4 g), y dietilisopropilamina (4.4 g) en tetrahidrofurano (50 mL). Luego del reflujo durante 1.5 horas, se enfrió la mezcla y se concentró al vacío. El procedimiento estándar con acetato de etilo dio un aceite, el cual se purificó por medio de la cromatografía flash (eluyente heptano/acetato de etilo/trietilamina 64:32:4) lo que dio el compuesto del título como un aceite claro (1.4 g). LC/MS (m/z) 397 (MH⁺), pureza (UV): >99%.

Ejemplo 3

20

3ª Clorhidrato de N-(3-(5-Ciano-1-4(fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-1-il)-1-propil)glicina

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de éster N-(3-(5-ciano-1-4(fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-1-il)-1-propil)glicinetílico (0,7 g), metanol (6 mL) y hidróxido de sodio 6 M (2 mL) durante 12 horas. El ajuste del pH hasta <6,5 con ácido clorhídrico diluido seguido por el procedimiento estándar con acetato de etilo dio el compuesto del título como un aceite (0.2 g). LC/MS (m/z) 355 (MH⁺), pureza (UV): >99%.

De una forma similar se preparó el siguiente compuesto:

3b, Clorhidrato de N-(3-(5-Ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-1-propil)-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 369 (MH⁺), pureza (UV): >90%

3c, Ejemplo 4:

clorhidrato de N-{3-[1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 360 (MH⁺), pureza (UV 90%)

3d, Ejemplo 5:

clorhidrato de N-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.

LC/MS (m/z) 394 (MH⁺), pureza (UV 79%)

3e, Ejemplo 6:

clorhidrato de N-{3-[1-(3-trifluorometilfenil)

21

-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metil(1-etil)
glicina

LC/MS (m/z) 422 (MH+), pureza (UV 79%)

3f, Ejemplo 7:

clorhidrato de N-{3-[1-(4-metilfenil)-1,3-
dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 378 (1VIH+), pureza (UV 91%)

3g, Ejemplo 8:

clorhidrato de N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-
dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 344 (1VIH+), pureza (UV 81%)

3h, Ejemplo 9

clorhidrato de N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-
dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilalanina

LC/MS (m/z) 358 (MH+), pureza (UV 81 %)

3i, Ejemplo 10

clorhidrato de N-{3-[1-(4-fluorofenil)-1,3-
dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metil-(1etil) glicina

LC/MS (m/z) 372 (MH+), pureza (UV 86%)

3j, Ejemplo 11

clorhidrato de N-{3-[4-cloro-1-(3-metil-4-
fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-
metilglicina

LC/MS (m/z) 392 (MH+), pureza (UV 86%)

3k, Ejemplo 12

72

clorhidrato de N-{3-[4-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.

LC/MS (m/z) 394 (ME+), pureza (UV 98%)

31, Ejemplo 13

clorhidrato de N-{3-[S-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilalanina

LC/MS (m/z) 408 (MH+), pureza (UV 85%)

3m, Ejemplo 14

clorhidrato de N-{3-[6-c]oro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.

LC/MS (m/z) 394 (MH+), pureza (UV 99%)

3n, Ejemplo 15

clorhidrato de N-{3-[6-cloro-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.

LC/MS (m/z) 374 (ME+), pureza (UV 76%)

3o, Ejemplo 16

clorhidrato de N-{3-[6-cloro-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 390 (ME+), pureza (UV 98%).

3p, Ejemplo 17

clorhidrato de N-{3-[5-fluoro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.

LC/MS (m/z) 378 (ME+), pureza (UV 85%).

3q, Ejemplo 18

clorhidrato de N-{3-[5-fluoro-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.

27

LC/MS (m/z) 378 (MH⁺), pureza (UV 99%).

3r, Ejemplo 19

clorhidrato de N-{3-[5-trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 412 (MH⁺), pureza (UV 81%)

3s, Ejemplo 20.

clorhidrato de N-{3-[5-trifluorometil-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilalanina

LC/MS (m/z) 426 (LVIH⁺), pureza (UV 98%).

3t, Ejemplo 21

clorhidrato de N-{3-[5-ciano-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.

LC/MS (m/z) 383 (MH⁺), pureza (UV 83%).

3u, Ejemplo 22

clorhidrato de N-{3-[5-ciano-1-(4-cianofenil)-indan-1-il]-1-propil}-N-metilalanina.

LC/MS (m/z) 388 (MH⁺), pureza (UV 80%).

3v, Ejemplo 23

clorhidrato de N-{3-[5-ciano-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 381 (MH⁺), pureza (UV 81%).

74
75

3x, Ejemplo 24

clorhidrato de N-{3-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.

LC/MS (m/z) 369 (MH⁺), pureza (UV 98%)

3y, Ejemplo 25

clorhidrato de N-{2-[5-ciano-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]etil}-N-metilglicina.

LC/MS (m/z) 355 (1VIH⁺), pureza (UV 94%)

3z, Ejemplo 26

clorhidrato de N-{3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 392 (MH⁺), pureza (UV 98%)

3aa, Ejemplo 27

clorhidrato de N-{3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilalanina

LC/MS (m/z) 406 (1VIH⁺), pureza (UV 95%)

3ab, Ejemplo 28

clorhidrato de N-{3-[3-espirociclopentil-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

3ac, Ejemplo 29

clorhidrato de N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-benzo[c]tiofen-1-il)-propil]-N-metilglicina

25

3ad, Ejemplo 30

N-[3-(3,3-Dimetil-1-fenil-1,3-dihidro-benzo[c]
tiofen-1-il)-propil]-N-metilalanina

LC/MS (m/z) 370 pureza (UV 96%)

3ae, Ejemplo 32

N-{3-[5-Bromo-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofur
an-1-il]-1-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 440 (NM+), pureza (ELSD 93%)

3af, Ejemplo 33

N-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidro-isobe
nzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 374 (MH+), pureza (UV 72%)

3ag, Ejemplo 34

N-[3-(3-metil-1-fenil-1H-inden-1-il)-propil]-N-
metilglicina

LC/MS (m/z) 336 (MH+), pureza (UV 85%)

3ah, Ejemplo 35

N-[3-(5-Cloro-1-tiofen-2-il-1,3-dihidro-
isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilalanina

LC/MS (m/z) 380 (MH+), pureza (UV 85%)

3ai, Ejemplo 36

N-[3-(5-Cloro-1-tiofen-2-il-1,3-dihidro-
isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metil(1-etil)glicina

LC/MS (m/z) 394 (MH+), pureza (UV 80%)

3aj, Ejemplo 37

N-[3-(3-metil-1-fenil-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il)-propil]-N-metilalanina

LC/MS (m/z) 354 (MH⁺), pureza (UV 78%)

3ak, Ejemplo 38

N-[2-(3-metil-1-fenil-indan-1-il)-etil]-amino}-N-metilalanina

LC/MS (m/z) 451, pureza (UV 92%)

3al, Ejemplo 39

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina

Ejemplo 4

4^a, N-{3-[5-bromo-cloro-1-4 (clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-1-il]-1-etilo}-N-metilglicina, éster etílico (226mg, 0.5mmol) se disolvió en una mezcla de 1:1 de tetrahidrofurano y dimetoxietano (3 ml) que contiene tetrakis(trifenilfosfina) paladio bajo atmósfera de nitrógeno. A la reacción se agrego ácido 4-clorofenil borónico (102 mg, 0.75 mmol) y 0,5 de una solución acuoso de carbonato de sodio (2ml, 1mmol) y se calentó la reacción hasta 65°C durante 18 horas. Se diluyo la solución con agua (5ml) y acetato de etilo (7ml). Se separo la capa orgánica y se extrajo nuevamente la capa acuosa con acetato de etilo (5ml). Las extracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de salmuera (7ml) antes de evaporarse en la presencia de 1 g de gel de sílice. El producto bruto que se absorbió en el gel de sílice se vertió sobre la parte superior de un cartucho de 20 g de gel de sílice y se eluyó con un sistema gradiente solvente

A

eluyendo a partir de heptano hasta heptano/acetato de etilo (1:1) durante 37 minutos. Se aisló el producto como un aceite liviano (135mg, 64%). LC/MS 479.

Se hidrolizo el compuesto tal como se describe para el Experimento 3^a hasta obtener el derivado de clorhidrato de N-metiglicina.

LC/MS (m/z) 436, pureza (UV 92%)

En una forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

4b, Ejemplo 40

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 452, pureza (UV 94%)

4c, Ejemplo 41

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2-tiofenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 428, pureza (UV 96%)

4d, Ejemplo 42

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 450, pureza 91%

4e, Ejemplo 43

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}N-metilglicina

LC/MS (m/z) 466, pureza (UV 95%)

B

4f, Ejemplo 44

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N- metilglicina
LC/MS (m/z) 504, pureza (UV 89%)

4g, Ejemplo 45

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina
LC/MS (m/z) 456, pureza 96%

4h, Ejemplo 46

N-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]etil}-N-metilglicina
LC/MS (m/z) 462, pureza 74%

4i, Ejemplo 47

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(3-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina
LC/MS (m/z) 436, pureza UV 94

4j, Ejemplo 48

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina
LC/MS (m/z) 436, pureza (UV 91%)

4k, Ejemplo 49

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2,5-dicloro-fenil)-1,3-dih



idro-isobenzofuran-1-il]-etil}N-metilglicina

LC/MS (m/z) 490, pureza 94%

4l, Ejemplo 50

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]etil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 490, pureza 89%

4m, Ejemplo 51

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 506, pureza 91%

4n, Ejemplo 52

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-etil}N-metilglicina

LC/MS (m/z) 490, pureza 89%

4o, Ejemplo 53

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 470, pureza (UV 94%)

4p, Ejemplo 54

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(3-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 450, pureza 96%

4q, Ejemplo 55

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2-metil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]-propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 450, pureza 93%

4r, Ejemplo 56

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2,5-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 506, pureza 91%

4s, Ejemplo 57

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 504, pureza 95%

4t, Ejemplo 58

N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-5-(2-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il]propil}-N-metilglicina

LC/MS (m/z) 504, pureza 78%

Evaluación farmacológica

Los compuestos de la invención se evaluaron en una prueba reconocida y confiable que mide la captación de glicina :

[³H] - Captación de glicina

Se sembraron las células transfectadas con el GlyT-1b humano en placas de 96 receptáculos. Antes del experimento se lavaron las células dos veces en HBS (10 mM Hepes-tris (pH 7.4), 2.5 mM KCl, 1mM CaCl₂, 2.5 mM MgSO₄) y se preincubaron con

el compuesto de la prueba durante 6 minutos.

Luego se agregó 10 nM ^3H /glicina a cada receptáculo y se continuó la incubación durante 15 minutos. Se lavaron las células dos veces en HBS. Se agregó el fluido de cintilación y se contaron las Placas en un contador de cintilación Trilux (Wakllac).

Los resultados de la prueba fueron los siguientes:

Inhibición del Transporte de Glicina por hGlyT-

Compu	Nombre del compuesto	C ₅₀ GlyT- 1b
f	N-{3-[1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.	400
k	N-{3-[4-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.	100
l	N-{3-[5-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilalanina	500
m	N-{3-[6-cloro-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.	200
n	N-{3-[6-cloro-1-(4-metilfenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.	600

Compuesto	Nombre del compuesto	C ₅₀ GlyT- 1b
t	N-{3-[5-ciano-1-(3-metil-4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina.	700
v	N-{3-[5-ciano-1-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina	600
z	N-{3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilglicina	100
aa	N-{3-[5-Cloro-1-(4-cloro-fenil)-indan-1-il]-propil}-N-metilalanina	70
ae	N-{3-[5-Bromo-1-(4-clorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-1-propil}-N-metilglicina	000
af	N-{2-[1-(4-Cloro-fenil)-3,3-dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina	500
ak	N-[2-(3-metil-1-fenil-indan-1-il)-etil]-amino}-N-metilalanina	200
al	N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-metil-fenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il]-etil}-N-metilglicina	200

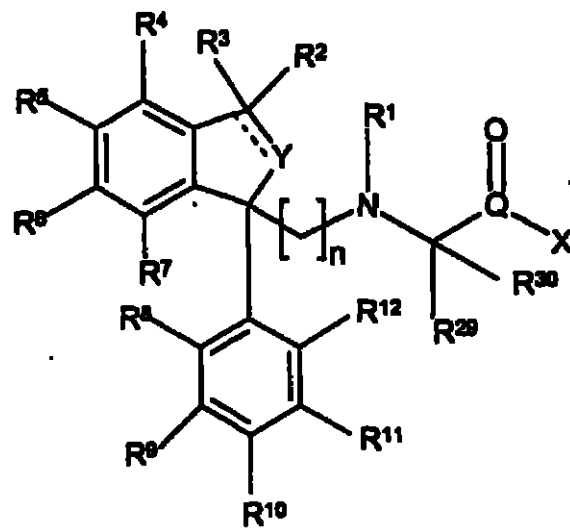
c	N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2-t iofenil)-1,3-dihidro- isobenzofuran-1-il]-etil} -N-metilglicina	200
d	N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(4-m etil-fenil)-1,3-dihidro- isobenzofuran-1-il] -propil}-N-metilglicina	500
j	N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2-m etil-fenil)-1,3-dihidro- isobenzofuran-1-il]-etil} -N-metilglicina	10
k	N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-5-(2,5 -dicloro-fenil)-1,3-dihidro- isobenzofuran-1-il] -etil}-N-metilglicina	50

Los resultados mencionados anteriormente demuestran que los compuestos de la invención son capaces de inhibir la captación de glicina en sinaptosomas en concentraciones micromolares.

84

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que se representa por medio de la fórmula general 1



en la cual

R^1 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo, ó cicloalquilalquilo;

R^2 y R^3 en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , ó cicloalquilo de C_{3-8} - alquilo de C_{1-6} ó R^2 y R^3 juntos forman un cicloalquilo de C_{3-8} ;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, CF_3 , NO_2 , CN_{1-6} alquilo, alquenoilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , C_{1-6} -alquiltio, OH, SH, $NR^{14}R^{15}$, en los cuales R^{14} y R^{15} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; $-COR^{16}$ en los cuales R^{16} representa OH, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $NR^{17}R^{18}$, en los cuales R^{17} y R^{18} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; arilo ó heteroarilo, en los cuales el arilo y el heteroarilo se substituyen en forma opcional una ó más veces con halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 ,

alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , C_{2-6} alquino, cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-6} , tioalquilo de C_{1-6} , OH, SH, $NR^{24}R^{25}$ en los cuales R^{24} y R^{25} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ;

ó R^4 y R^5 , ó R^5 , ó R^6 , ó R^6 , y R^7 juntos forman un anillo fusionado, aromático, saturado ó saturado en forma parcial, el cual contiene en forma opcional uno ó más heteroátomos tales como O, N, ó S;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , CN_{1-6} alquilo, alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-6} , OH, SH, $NR^{19}R^{20}$, en los cuales R^{19} y R^{20} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; ó R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan $-COR^{21}$, en los cuales R^{21} representa OH, alcoxi de C_{1-6} , $NR^{22}R^{23}$, en los cuales R^{22} y R^{23} en forma independiente representan

hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; ó R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan arilo ó heteroarilo, en los cuales el arilo y el heteroarilo se substituyen en forma opcional una ó más veces con halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , C_{2-6} alquino, cicloalquilo de C_{3-6} , alcoxi de C_{1-6} , tioalquilo de C_{1-6} , OH, SH, COR^{26} , en los cuales R^{26} representa OH, alcoxi de C_{1-6} ó alquilo de C_{1-6} ; ó $NR^{30}R^{31}$, en los cuales R^{30} y R^{31} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ;

R^8 y R^9 , ó R^9 , ó R^{10} , ó R^{10} , ó R^{11} , ó R^{11} y R^{12} juntos forman un anillo fusionado, aromático, saturado ó saturado en forma parcial, el cual contiene en forma opcional uno ó más heteroátomos tales como O, N, ó S;

Y es O, S, CH_2 , ó CH y cuando Y es CH entonces la línea de puntos es un enlace;

N es 2, 3, 4, 5, ó 6;

Q representa C, P-OR²⁹, ó S=O, en el cual R²⁹ representa hidrógeno ó alquilo de C₁₋₆, arilo ó aril- alquilo de C₁₋₆, en el cual el arilo se puede sustituir con halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, ó alquilo de C₁₋₆; en forma opcional R²⁷ y R²⁸ juntos forman un anillo, el cual puede contener átomos de nitrógeno, oxígeno, ó de sulfuro adicionales y el anillo puede ser saturado en forma parcial;

R²⁹ y R³⁰ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, un cicloalquilo, ó un cicloalquiloalquilo.

ó su sal de adición aceptable para uso farmacéutico;

2. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual n es 2 ó 3;

3. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual R¹ es CH₃;

4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual Q es C;

5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual X es OH ó un alcoxi de C₁₋₆;

6. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual R⁷ representa hidrógeno y R⁴, R⁵, R⁶ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, CN, halógeno, CF₃, ó fenilo sustituido en forma opcional una ó más veces con halógeno, un alquilo de C₁₋₆, un alcoxi de C₁₋₆, CF₃, ó R⁴, R⁵, R⁶ representa heteroarilo sustituido en forma opcional una ó más veces con halógeno en el cual R⁴, R⁵, R⁵ y R⁶ juntos forman un arilo fusionado;

82

7. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} representa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, ó R^8 , R^9 , R^9 y R^{10} juntos forman un anillo fusionado;

8. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan halógeno, un alquilo de C_{1-6} , un alcoxi de C_{1-6} ,

9. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, ó una de sus sales de adición ácida, aceptado para uso farmacéutico, en una cantidad efectiva en forma terapéutica y en combinación con uno ó más vehículos ó diluyentes aceptados para uso farmacéutico.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades que responden a la modulación del transportador de glicina.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual las enfermedades responden al antagonismo del transportador de glicina.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 y 11, en el cual las enfermedades se seleccionan de un grupo que consiste en síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, psicosis, demencia, dolor, el mejoramiento de la cognición, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con infarto múltiple, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad

de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrópica ó las enfermedades en las cuales el cerebro se encuentra dañado por la influencia externa ó interna, tales como el trauma ó parálisis cerebral.

13. Método para el tratamiento de una enfermedad que responde a la modulación del transportador de glicina por medio de la administración al paciente que lo necesite, de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8;

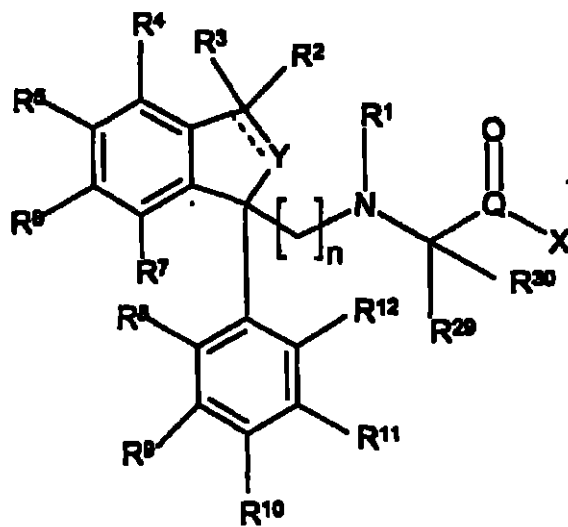
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual las enfermedades responden al antagonismo del transportador de glicina;

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 y 14, en el cual las enfermedades se seleccionan de un grupo que consiste en síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, psicosis, demencia, dolor, el mejoramiento de la cognición, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con infarto múltiple, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrópica ó las enfermedades en las cuales el cerebro se encuentra dañado por la influencia externa ó interna, tales como el trauma ó parálisis cerebral.

87.

Resumen

Un compuesto que se representa por medio de la fórmula general 1



en la cual

R^1 representa hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo, ó cicloalquilalquilo;

R^2 y R^3 en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , ó cicloalquilo de C_{3-8} - alquilo de C_{1-6} ó R^2 y R^3 juntos forman un cicloalquilo de C_{3-8} ;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, CF_3 , NO_2 , CN_{1-6} alquilo, alquenoilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , C_{1-6} -alquiltio, OH, SH, $NR^{14}R^{15}$, en los cuales R^{14} y R^{15} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; $-COR^{16}$ en los cuales R^{16} representa OH, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $NR^{17}R^{18}$, en los cuales R^{17} y R^{18} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; arilo ó heteroarilo, en los cuales el arilo y el heteroarilo se substituyen en forma opcional una ó más veces con halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 ,

90

alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , C_{2-6} alquino, cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , tioalquilo de C_{1-6} , OH, SH, $NR^{24}R^{25}$ en los cuales R^{24} y R^{25} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ;

ó R^4 y R^5 , ó R^5 , ó R^6 , ó R^6 , y R^7 juntos forman un anillo fusionado, aromático, saturado ó saturado en forma parcial, el cual contiene en forma opcional uno ó más heteroátomos tales como O, N, ó S;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan hidrógeno, halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , CN_{1-6} alquilo, alqueno de C_{1-6} , alquino de C_{2-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , alquiltio de C_{1-6} , OH, SH, $NR^{19}R^{20}$, en los cuales R^{19} y R^{20} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; ó R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan $-COR^{21}$, en los cuales R^{21} representa OH, alcoxi de C_{1-6} , $NR^{22}R^{23}$, en los cuales R^{22} y R^{23} en forma independiente representan

hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ; ó R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} en forma independiente representan arilo ó heteroarilo, en los cuales el arilo y el heteroarilo se substituyen en forma opcional una ó más veces con halógeno, CF_3 , OCF_3 , CN, NO_2 , alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , C_{2-6} alquino, cicloalquilo de C_{3-8} , alcoxi de C_{1-6} , tioalquilo de C_{1-6} , OH, SH, COR^{26} , en los cuales R^{26} representa OH, alcoxi de C_{1-6} ó alquilo de C_{1-6} ; ó $NR^{30}R^{31}$, en los cuales R^{30} y R^{31} en forma independiente representan hidrógeno ó alquilo de C_{1-6} ;

R^8 y R^9 , ó R^9 , ó R^{10} , ó R^{10} , ó R^{11} , ó R^{11} y R^{12} juntos forman un anillo fusionado, aromático, saturado ó saturado en forma parcial, el cual contiene en forma opcional uno ó más heteroátomos tales como O, N, ó S;

Y es O, S, CH_2 , ó CH y cuando Y es CH entonces la línea de puntos es un enlace;

N es 2, 3, 4, 5, ó 6;

91'

Q representa C, P-OR²⁹, ó S=O, en el cual R²⁹ representa hidrógeno ó alquilo de C₁₋₆, arilo ó aril- alquilo de C₁₋₆, en el cual el arilo se puede sustituir con halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂, ó alquilo de C₁₋₆; en forma opcional R²⁷ y R²⁸ juntos forman un anillo, el cual puede contener átomos de nitrógeno, oxígeno, ó de sulfuro adicionales y el anillo puede ser saturado en forma parcial;

R²⁹ y R³⁰ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, un cicloalquilo, ó un cicloalquiloalquilo.

ó su sal de adición aceptable para uso farmacéutico; composición farmacéutica que los comprende y el uso de los mismos para la manufactura de medicamentos como inhibidores del transporte de glicina.

COLO 03003-841-002-0
JBP/Id-87