SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-268602- -00000-0000
Fecha: 2015-11-10 16:40:20 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 68

SOLICITUD

PATENTE DE INVE

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

COMPUESTO DE ACETAMIDA HETEROCÍCLICA

54. **TITULO** _____

_____

_____

_____

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** ASTELLAS PHARMA INC.

DOMICILIO TOKIO, JAPÓN

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-268602- -00000-0000
Fecha: 2015-11-10 16:40:20 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 68

AS. 134.771

DIRECCIÓN DE NUEVAS [illegible]
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capitulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/JP2014/061007	Fecha	18.04.2014
Publicación Internacional No.	WO 2014/171528	Fecha	23.10.2014

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTO DE ACETAMIDA HETEROCÍCLICA

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1	ASTELLAS PHARMA INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411	No. TELÉFONO	
CIUDAD	Tokio	CORREO ELECTRONICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	JP
PAÍS DE RESIDENCIA	JP		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	SHIRAKI	Ryota	JP
2	TOBE	Takahiko	JP
3	KAWAKAMI	Shimpei	JP
4	MORITOMO	Hiroyuki	JP
5	OHMIYA	Makoto	JP

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
2	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
3	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
4	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
5	JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.

9 ☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO	JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492

DIRECCIÓN	Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO	7442200
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@bc.com.co
PAÍS	CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1	JP	JP	2013-087151	2013/04/18
2				

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	**No.** 15-101487, 15-8290	**Fecha:** 04.11.2015

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 5-58
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 18
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar:

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 10 月 23 日(23.10.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/171528 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) *A61P 25/36* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/061007

(22) 国際出願日: 2014 年 4 月 18 日(18.04.2014)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2013-087151 2013 年 4 月 18 日(8.04.2013) JP

(71) 出願人: アステラス製薬株式会社(ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 白木 良太(SHIRAKI, Ryota); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 戸部 貴彦(TOBE, Takahiko); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 川上 晋平(KAWAKAMI, Shimpei); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 森友 博幸(MORITOMO, Hiroyuki); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大宮 誠(OHMIYA, Makoto); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目５番１号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

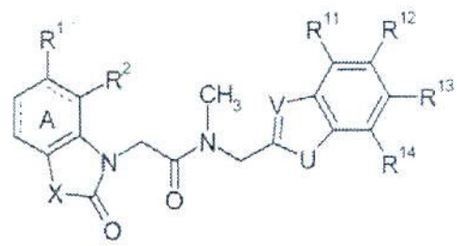
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

[続葉有]

(54) Title: HETEROCYCLIC ACETIC ACID AMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称 : ヘテロ環酢酸アミド化合物



(I)

(57) Abstract: [Problem] To provide a compound of formula (I) that is useful as a dopamine D1 receptor positive allosteric modulator (D1 PAM). [Solution] The inventors studied a compound that has a dopamine D1 receptor positive allosteric modulating action and is useful as an active ingredient for a pharmaceutical composition for preventing and/or treating cognitive dysfunction, negative symptoms of schizophrenia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, drug dependence, etc., have verified that a heterocyclic acetic acid amide compound has a dopamine D1 receptor positive allosteric modulating action, and have completed the present invention. This heterocyclic acetic acid amide compound has a dopamine D1 receptor positive allosteric modulating action and may be used as a preventive and/or therapeutic agent for cognitive dysfunction, negative symptoms of schizophrenia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, drug dependence, etc.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2014/171528 A1

WO 2014/171528 A1

GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR). OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

【課題】ドパミン D1 受容体ポジティブアロステリックモジュレーター(D1PAM)として有用な式(I)の化合物を提供する。 【解決手段】本発明者らは、ドパミン D1 受容体ポジティブアロステリックモジュレート作用を有し、認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物について検討し、ヘテロ環酢酸アミド化合物がドパミン D1 受容体ポジティブアロステリックモジュレート作用を有することを確認し、本発明を完成した。本発明のヘテロ環酢酸アミド化合物は、ドパミン D1 受容体ポジティブアロステリックモジュレート作用を有し、認知機能障害、統合失調症陰性症状、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、及び、薬物依存等の予防及び／又は治療剤として使用しうる。

COMPUESTO DE ACETAMIDA HETEROCÍCLICA

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de acetamida heterocíclica que es útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, adicciones a las drogas, u otros similares.

Arte previo

Los receptores de dopamina son una clase de receptores acoplados a la proteína G que están presentes en el sistema nervioso central. Los receptores de dopamina se clasifican en la familia con aspecto del receptor de dopamina D1 y la familia con estructura del receptor de dopamina D2. Los receptores de Dopamina D1 y D5 en los receptores de dopamina pertenecen a la familia con aspecto del receptor de dopamina D1. Además, los receptores de dopamina D2, D3 y D4 pertenecen a la familia con estructura del receptor de dopamina D2.

Se ha informado que el receptor de dopamina D1 está acoplado con Gαs que es una proteína G promotora, activando de este modo una adenilato ciclasa y aumentando la producción de cAMP intracelular para promover la actividad de una quinasa de proteína A y ejercer varias funciones (Medicinal Research Reviews, 2009, 29(2), p,272-294).

Existe un informe que sugiere que en pacientes con esquizofrenia, los receptores de dopamina D1 se reducen significativamente en una parte del lóbulo frontal llamado corteza pre-frontal y que el grado de reducción en los receptores de dopamina D1 tiene correlación con la intensidad de los síntomas negativos de la esquizofrenia o el rendimiento del Test de Clasificación con Tarjetas de Wisconsin que es un test sobre las funciones del lóbulo frontal, y como resultado, la reducción en los receptores de dopamina D1 en la corteza pre-frontal cumple una función importante en los casos de discapacidad intelectual o síntomas negativos de la esquizofrenia (Nature, 1997, Feb 13, 385(6617) p,634-636).

Existen informes que sugieren que los agonistas del receptor de dopamina D1 son útiles en modelos de discapacidad intelectual (European Neuropsychopharmcology, 2009, 19(6), p,440-450; Psychopharmacology, 2010, 210(3), p,407-418; Molecular Pharmacology, 2007, 71(6), p,1598-1609).

Existen, además, informes que sugieren que los receptores de dopamina D1 están involucrados en los síntomas negativos de la esquizofrenia (The American Journal de Psychiatry, 2002, 159(5), p,761-767; Pharmacopsychiatry, 2006, 39(3), p,115-116).

Como consecuencia, se espera que los agonistas del receptor de dopamina D1 sirvan como agente para atenuar la discapacidad intelectual o síntomas negativos de la esquizofrenia al estimular los receptores de dopamina D1 en la corteza pre-frontal.

Existen, además, informes que sugieren la posibilidad de aplicar los agonistas del receptor de dopamina D1 a la enfermedad de Parkinson (Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(11), p,1582-1591) o enfermedad de Alzheimer (The Journal de Biological Chemistry, 2011, 286(5), p,3270-3276).

En forma adicional, existen informes de que los agonistas del receptor de dopamina D1 exhiben efectividad con los respectivos modelos animales con la enfermedad de Huntington (Neurodegenerative Diseases, 2011, 8(4), p,230-239) o adicciones a las drogas (Neuroscience Letters, 2012, 513(2), p,214-218).

En forma adicional, también hay una sugerencia de la posibilidad de aplicar los agonistas del receptor de dopamina D1 a la discapacidad intelectual en el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) (Neuropsychologia, 2013, 51(2), p,235-266).

Como consecuencia, los compuestos que estimulan los receptores de dopamina D1 se consideran prometedores como un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, adicciones a las drogas, u otros similares.

Existen casos donde los agonistas del receptor de dopamina D1 también se usan como un anti-hipertensivo periférico (The New England Journal de Medicine, 2001, 345(21), p,1548). Por otro lado, por ejemplo, existe un informe de que la dihidrexidina que es un agonista del receptor de dopamina D1 tiene efectos colaterales que afectan la presión arterial (Clinical Neuropharmacology, 1998, 21(6), p,339-343).

Los receptores acoplados a la proteína G se han estudiado como descubrimiento farmacológico durante un extenso período de tiempo. En los últimos años, se ha encontrado que muchos receptores acoplados a la proteína G tienen sitios alostéricos distintos de los sitios del ligando ortostérico (ACS

Chemical Biology, 2008, 3(9), p. 530-541). Como consecuencia, se ha estudiado activamente el descubrimiento farmacológico que se orienta a un sitio alostérico en un receptor acoplado a la proteína G como el blanco del descubrimiento farmacológico (British Journal de Pharmacology, 2012, 165(6), p,1659-1669).

Un modulador alostérico positivo (de aquí en adelante denominado como PAM en algunos casos) es un compuesto que se une a un sitio distinto de un sitio al cual se une un ligando endógeno con respecto a un receptor, por lo cual se potencia la función del receptor. El PAM no aumenta la función del receptor por sí misma, sino que aumenta la función del receptor en presencia de un ligando.

Por lo tanto, un receptor de dopamina D1 PAM (de aquí en adelante denominado como D1 PAM en algunos casos) tiene actividad moduladora alostérica positiva de un receptor de dopamina D1, puede usarse para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, adicciones a las drogas, y similares, y se espera que sea útil como un fármaco que tiene menos efectos colaterales, cuando se compara con los agonistas del receptor de dopamina D1.

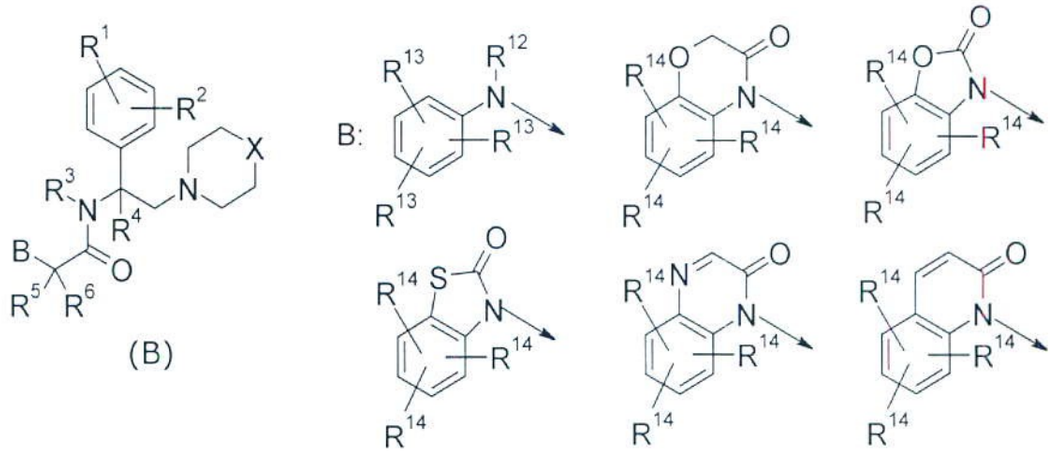
En el Documento relacionado con Patentes 1, se informa que un compuesto de la fórmula (A) tiene acción agonista del receptor de benzodiazepina ω3. En las Reivindicaciones, se describe anti-ansiedad o antidepresivo. Sin embargo, no hay una divulgación específica del compuesto de la presente invención.



(A)

(en la cual R^1 y R^2 representan cada uno en forma independiente H, un grupo alquilo que puede estar sustituido, u otros similares. X representa O, S, NR^{10}, o $CR^{11}R^{12}$. Remitirse a esta publicación si se desea obtener otros símbolos.)

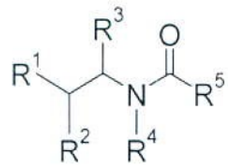
En el Documento relacionado con Patentes 2, se informa que un compuesto de la fórmula (B) exhibe una acción inhibidora y agonista de urotensina II, y es útil en insuficiencia cardíaca congestiva u otras similares.



(B)

(Remitirse a esta publicación para conocer los símbolos en la fórmula.)

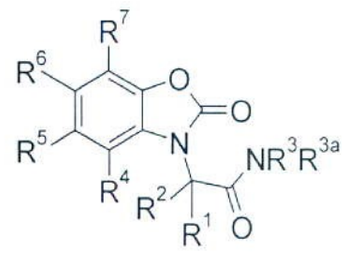
En el Documento relacionado con Patentes 3, se informa que un compuesto de la fórmula (C) exhibe una acción como agonista inverso y/o agonista de canabinoides 1, y es útil como un agente funcional central u otros similares.



(C)

(en la cual R^1 y R^2 son cada uno alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, u otros similares. Remitirse a esta publicación si se desea obtener otros símbolos.)

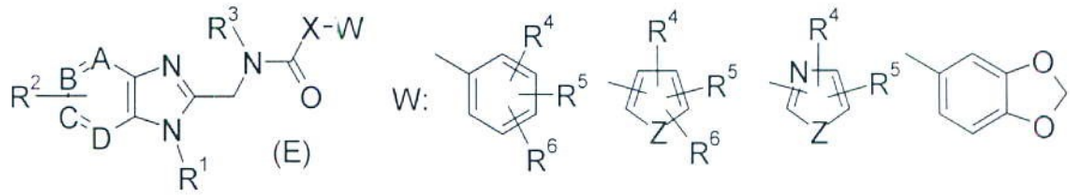
En el Documento relacionado con Patentes 4, se informa que un compuesto de la fórmula (D) es útil para tratar y/o prevenir el trastorno del movimiento y/o fluctuaciones de movimiento.



(D)

(en la cual R^3 y R^{3a} son cada uno H o alquilo C_{1-4} no sustituido. Remitirse a esta publicación si se desea obtener otros símbolos.)

En el Documento relacionado con Patentes 5, se informa que un compuesto de la fórmula (E) es útil para tratar y/o prevenir la ansiedad, depresión, discapacidad intelectual, u otros similares como modulador de $GABA_A$.



(en la cual A, B, C, y D representan N o CH. X es un enlace, CH_2, o CHCH. R^1 es Ph, alquilo C_{1-6}, u otros similares. Remitirse a esta publicación si se desea obtener otros símbolos.)

Arte relacionado

Documentos relacionados con patentes

Documento relacionado con patente 1 WO 2005/080334

Documento relacionado con patente 2 WO 2008/011551

Documento relacionado con patente 3 WO 03/077847

Documento relacionado con patente 4 WO 2005/118561

Documento relacionado con patente 5 WO 00/59905

Divulgación de la invención

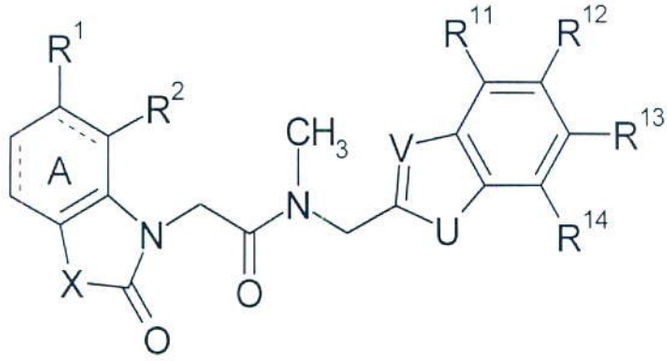
Problemas que se resolverán con el uso de la invención

Un compuesto que es útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, se proporciona una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y adicciones a las drogas.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han conducido estudios extensivos sobre un compuesto que tiene una actividad moduladora alostérica positiva sobre un receptor de dopamina D1, y como resultado, han encontrado que el compuesto de acetamida heterocíclica de la presente invención tiene una actividad moduladora alostérica positiva en un receptor de dopamina D1, completando de esta manera la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una de sus sales y un excipiente.



(I)

(donde

el anillo A es un anillo de benceno,

R^1 es alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, o -O-halógeno-alquilo inferior,

R^2 es H o halógeno,

R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, -O-alquilc inferior, o -O-halógeno-alquilo inferior,

U es NR^{15} u O,

V es CH o N,

en el caso donde U es O, V es N,

R^{15} es H, alquilo inferior, o -alquileno inferior-OH, y

X es O).

Además, salvo que se describa de otro modo en forma específica, cuando los símbolos en una fórmula en la presente memoria descriptiva también se usan en otras fórmulas, los mismos símbolos denotan los mismos significados.

Más aún, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y adicciones a las drogas, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

Además, la mencionada composición farmacéutica incluye un agente para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y adicciones a las drogas, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

En forma adicional, la presente invención se refiere a:

(1) el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y adicciones a las drogas;

(2) el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y adicciones a las drogas;

(3) un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y adicciones a las drogas; and

(4) un método para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y adicciones a las drogas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

En este aspecto, el 'sujeto" se refiere a un ser humano u otro animal que necesita de la prevención o el tratamiento, y en una determinada forma de realización, un ser humano que necesita de la prevención o el tratamiento.

Efectos de la invención

Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales tiene actividad moduladora alostérica positiva de un receptor de dopamina D1, y puede usarse como un agente para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, adicciones a las drogas, u otros similares.

Formas de realización para llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en detalle. En la definición de la presente memoria descriptiva, "alquilo" y "alquileno" significan cadenas de hidrocarburo saturadas, lineales o ramificadas.

El "alquilo inferior" es alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (de aquí en adelante también se denomina como C_{1-6}), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo, u otros

similares; en otra forma de realización, alquilo C_{1-4}; incluso en otra forma de realización, metilo o etilo; y incluso en otra forma de realización, metilo.

El "alquileno inferior" es alquileno C_{1-6}, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 2,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno, u otros similares; en otra forma de realización, alquileno C_{1-4}; incluso en otra forma de realización, etileno, o 2,2-dimetiletileno; y incluso en otra forma de realización, etileno.

El "halógeno" significa F, Cl, Br, o I.

El "halógeno-alquilo inferior" es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno; en otra forma de realización, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno; y incluso en otra forma de realización, CF_3.

El "cicloalquilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado C_{3-10}, que puede tener un puente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, u otros similares; en otra forma de realización, cicloalquilo C_{3-6}; y incluso en otra forma de realización, ciclopropilo.

Las formas de realización de la presente invención se muestran a continuación.

(1) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), R^1 es halógeno, halógeno-alquilo inferior, o -O-halogeno-alquilo inferior; en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^1 es halógeno o halogeno-alquilo inferior; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^1 es halógeno; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^1 es Cl; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^1 es halógeno-alquilo inferior; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^1 es CF_3; y incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^1 es OCF_3.

(2) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), R^2 es H o F; en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^2 es H; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^2 es halógeno; y incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^2 es F.

(3) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, o -O-halogeno-alquilo inferior; en otra forma de realización, el

compuesto o una de sus sales, en el cual R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, o halogeno-alquilo inferior; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes entre sí, y son H o halogeno-alquilo inferior; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^{12} es halógeno o halógeno-alquilo inferior, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^{12} es halógeno-alquilo inferior, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^{12} es halógeno, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H; incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^{12} es halógeno o CF_3, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H; y incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^{12} es CF_3, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H.

(4) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), U es NR^{15} y V es N.

(5) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), R^{15} es H o -alquileno inferior-OH; en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^{15} es H; y incluso en otra forma de realización, el compuesto o una de sus sales, en el cual R^{15} es -alquileno inferior-OH.

(6) El compuesto o una de sus sales, que incluye una combinación de dos o más de los grupos que se describen en (1) hasta (5) en la fórmula (I).

Ejemplos del compuesto que es una combinación de las formas de realización en (6) incluyen los siguiente.

(7) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), R^1 es halógeno, halógeno-alquilo inferior, o -O-halógeno-alquilo inferior, y R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son cada uno iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, o -O-halogeno-alquilo inferior.

(8) El compuesto o una de sus sales en (7), en el cual R^{15} es H o -alquileno inferior-OH.

(9) El compuesto o una de sus sales en (8), en el cual R^1 es halógeno o halogeno-alquilo inferior.

(10) El compuesto o una de sus sales en (9), en el cual R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, o halogeno-alquilo inferior.

(11) El compuesto o una de sus sales en (10), en el cual R^{12} es halógeno o halógeno-alquilo inferior, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H.

(12) El compuesto o una de sus sales en (10), en el cual R^{12} es halógeno-alquilo inferior, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H.

(13) El compuesto o una de sus sales en (10), en el cual R^{12} es halógeno, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H.

(14) El compuesto o una de sus sales en (10), en el cual R^{12} es halógeno o CF_3, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H.

(15) El compuesto o una de sus sales en (10), en el cual R^{12} es CF_3, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H.

(16) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), R^1 es halógeno, R^2 es H, R^{12} es halógeno-alquilo inferior, R^{11}, R^{13} y R^{14} son H, U es NR^{15}, V es N, y R^{15} es H.

(17) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), R^1 es halógeno, R^2 es halógeno, R^{12} es halógeno-alquilo inferior, R^{11}, R^{13} y R^{14} son H, U es NR^{15}, V es N, y R^{15} es H.

(18) El compuesto o una de sus sales, en el cual en la fórmula (I), R^1 es halógeno, R^2 es H, R^{12} es halógeno, R^{11}, R^{13} y R^{14} son H, U es NR^{15}, V es N, y R^{15} es H.

Ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos y sus sales:

2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—yl)—N—metil—N—{[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}acetamida,

N—[(5—cloro—1H—bencimidazol—2—yl)metilo]—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—yl)—N—metilacetamida,

2—(5—cloro—4—fluoro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metil—N—{[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}acetamida,

N—[(5—bromo—1H—bencimidazol—2—il)metil]—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida, o

N—[(5—cloro—1H—bencimidazol—2—il)metil]—N—metil—2—[2—oxo—5—(trifluorometil)—1,3—benzoxazol—3(2H)—il]acetamida.

Otras formas de realización de ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metil—N—{[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}acetamida, como clorhidrato,

2—(5—cloro—4—fluoro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metil—N—{[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}acetamida, o

N—[(5—bromo—1H—bencimidazol—2—il)metil]—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida.

El compuesto de la fórmula (I) puede existir en la forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de la clase de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describirá en sólo una forma isomérica, aún la presente invención incluye cualquier otro isómero, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los anteriores.

Además, el compuesto de la fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos en algunos casos, y en forma correspondiente, puede existir en la forma de isómeros ópticos basados en los anteriores. La presente invención incluye tanto una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula (I) o una mezcla de los anteriores.

Más aún, la presente invención incluye, además, una prodroga aceptable desde el punto de vista farmacéutico del compuesto representado por la fórmula (I). La prodroga aceptable desde el punto de vista farmacéutico es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, u otros similares a través de solvólisis o bajo condiciones fisiológicas. Ejemplos del grupo que forma la prodroga incluyen los grupos que se describen en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Molecular Design, 163-198.

En forma adicional, la sal del compuesto de la fórmula (I) puede formar una sal de adición con ácido o una sal con una base dependiendo de la clase de sustituyentes, y dichas sales se incluyen en la presente invención en tanto que sean sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Algunos de sus ejemplos específicos incluyen sales de adición con ácidos con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluiltartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, y aluminio, o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, y ornitina, sales con varios aminoácidos tales como acetil leucina, y derivados de aminoácidos, así como también sales de amonio.

Además, la presente invención incluye, además, varios hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de la fórmula (I) y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Además, la presente invención incluye, además, compuestos marcados con varios isotopos radiactivos y no radiactivos.

La "actividad moduladora alostérica positiva" significa una actividad que potencia la función del receptor al unirse a un sitio distinto de un sitio al cual se une un ligando endógeno con respecto a un receptor.

El "modulador alostérico positivo" significa un compuesto que tiene una actividad moduladora alostérica positiva. Por ejemplo, en el Ejemplo de Prueba 1, se refiere a un compuesto que cambia una curva de respuesta a la dosis de dopamina hacia la izquierda.

El PAM no potencia la función del receptor por sí misma, pero potencia la función del receptor en presencia de un ligando.

En forma adicional, las enfermedades en la presente memoria descriptiva se nombran con referencia a "ICD10" que es la International Classification Of Diseases of World Health Organization (WHO), 5ta edición del Diagnostic and Statistical Manual (DSM-5) of Mental Disorders in American Psychiatric Association (APA), y/o Societas Neurologica Japonica: Guideline.

La "esquizofrenia" es una enfermedad caracterizada por deterioro de una variedad de funciones mentales, tales como cognición, emoción, motivación, comportamiento, conciencia de ego. Sus síntomas se clasifican en síntomas positivos, síntomas negativos, y discapacidades intelectuales. Los síntomas positivos son, por ejemplo, síntomas tales como alucinación y delirios. Los síntomas negativos son, por ejemplo, abstracción social o perturbación emocional. Las discapacidades intelectuales son, por ejemplo, trastorno de pensamientos formales o disfunción de la memoria.

En la presente memoria descriptiva, el "síntomas negativos de la esquizofrenia" significa los sintomas negativos en esquizofrenia.

Métodos de preparación

El compuesto de la fórmula (I) y una de sus sales puede prepararse con el uso de las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de los anteriores y por aplicación de varios métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional relevante con un grupo protector apropiado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional relevante) en la etapa de los materiales de partida o intermediarios

puede ser efectivo dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para dicho grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores que se describen en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse dependiendo de las condiciones de reacción. En esta clase de método, un compuesto deseado puede obtenerse por la introducción del grupo protector, llevando a cabo la reacción y por eliminación del grupo protector según la necesidad.

Además, las prodrogas del compuesto de la fórmula (I) pueden prepararse por introducción de un grupo específico en la misma etapa de un material de partida a un intermediario o llevando a cabo la reacción con el uso del compuesto obtenido de la fórmula (I), como en el caso del grupo protector mencionado con anterioridad. La reacción puede llevarse a cabo con el uso de métodos conocidos para una persona con experiencia en el arte, tales como esterificación común, amidación, deshidratación, y similares.

A continuación, se describirán los métodos representativos de preparación para el compuesto de la fórmula (I). Cada proceso de producción también puede llevarse a cabo con referencia a las Referencias anexas en la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

En la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos.

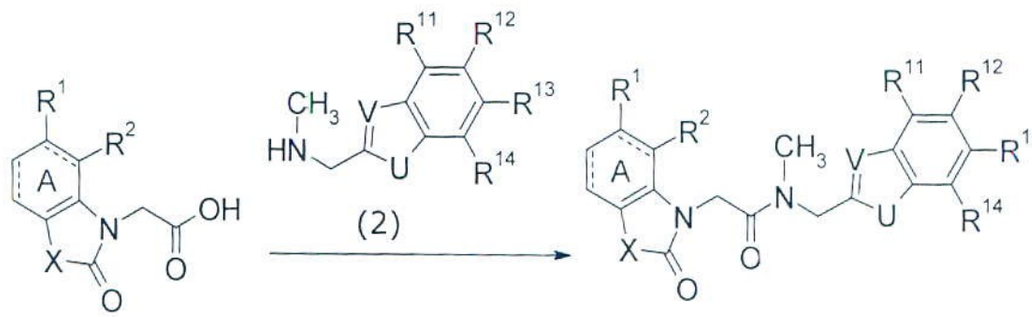
DMF = N,N-dimetilformamida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Hex = hexano, MeCN = acetonitrilo, MeOH = metanol, THF = tetrahidrofurano.

nBuLi = n-butil litio, CDI = 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol), DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida, DBU = 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMAP = N,N-dimetil-4-aminopiridina, DMSO = sulfóxido de dimetilo, DPPA = azida de difenilfosforilo, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio, HOBt = 1-hidroxibenzotriazol, KOtBu = ter-butóxido de potasio, NMM = N-metil morfolina, NMP = N-metil-2-pirrolidona, Pd/C = carbono con soporte de paladio, TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoracético, WSC.HCl = N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida como clorhidrato. Salmuera = una solución acuosa saturada de NaCl, $MgSO_4$ = sulfato de magnesio anhidro, Na_2SO_4 = sulfato de sodio anhidro.

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos en las fórmulas estructurales o grupos en la presente memoria descriptiva.

Boc = ter-butoxicarbonilo, tBu = ter-butilo, Et = etilo, Me = metilo, MOM = metoximetilo, TBDMS = ter-butildimetilsililo.

(Proceso de producción 1)



(1) (2) (I)

El compuesto de la fórmula (I) puede prepararse por amidación de un compuesto (1) y un compuesto (2).

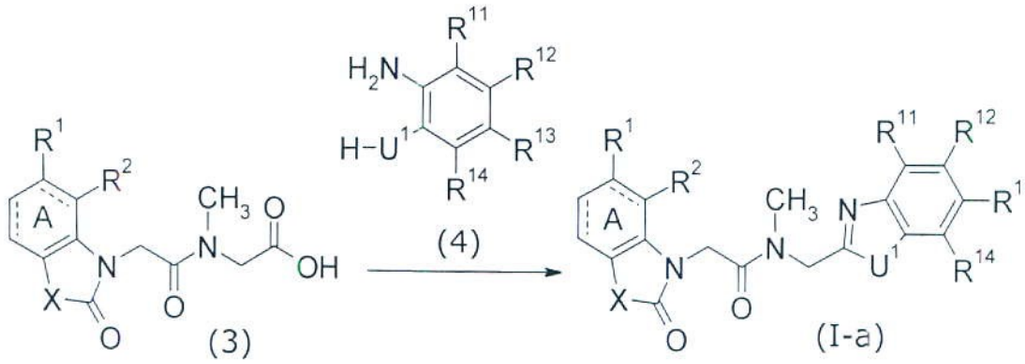
En esta reacción, el compuesto (1) y el compuesto (2) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los anteriores en una cantidad en exceso, y una mezcla de los anteriores se agita en un rango de desde el enfriamiento hasta el calentamiento, con preferencia a una temperatura -20°C a 60°C, usualmente durante 0,1 horas hasta 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. El solvente no se limita en particular, pero ejemplos de los anteriores incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno u otros similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano u otros similares, éteres tales como THF u otros similares, DMF, NMP, DMSO, EtOAc, MeCN o agua, y una mezcla de los anteriores. Ejemplos de agentes de condensación incluyen, aunque no se limitan a, WSC.HCl, DCC, CDI, DPPA, y $POCl_3$. Puede ser preferible que la reacción utilice un aditivo (por ejemplo, HOBt) en algunos casos. En algunos casos es ventajoso para el progreso suave de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, NMM u otros similares, o bases inorgánicas tales como K_2CO_3, Na_2CO_3, KOH u otros similares.

En forma adicional, también es posible el uso de un método en el cual el compuesto (1) se convierte en uno de sus derivados reactivos y luego reacciona con el compuesto (2). Algunos ejemplos del derivado reactivo de ácido carboxílico incluyen haluros ácidos obtenidos por la reacción con un agente de halogenación tales como $POCl_3$, $SOCl_2$, y $(COCl)_2$ o similares, anhídridos ácidos mixtos obtenidos por la reacción con cloroformiato de isobutilo u otros similares, y ésteres

activos obtenidos por condensación con HOBt u otros similares. Una base tales como DMAP u otros similares puede usarse como un aditivo. La reacción de estos derivados reactivos con el compuesto (2) puede llevarse a cabo en un rango de desde el enfriamiento hasta el calentamiento, y con preferencia desde -78°C hasta 60°C, en un solvente que es inerte a la reacción, tales como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres u otros similares.

Además, ejemplos de las referencias incluyen "Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler and W. Karo, 2nd edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991, o The Chemical Society of Japan, "Courses in Experimental Chemistry, 5th edition (Vol. 16)", Maruzen, 2005.

Proceso de producción 2



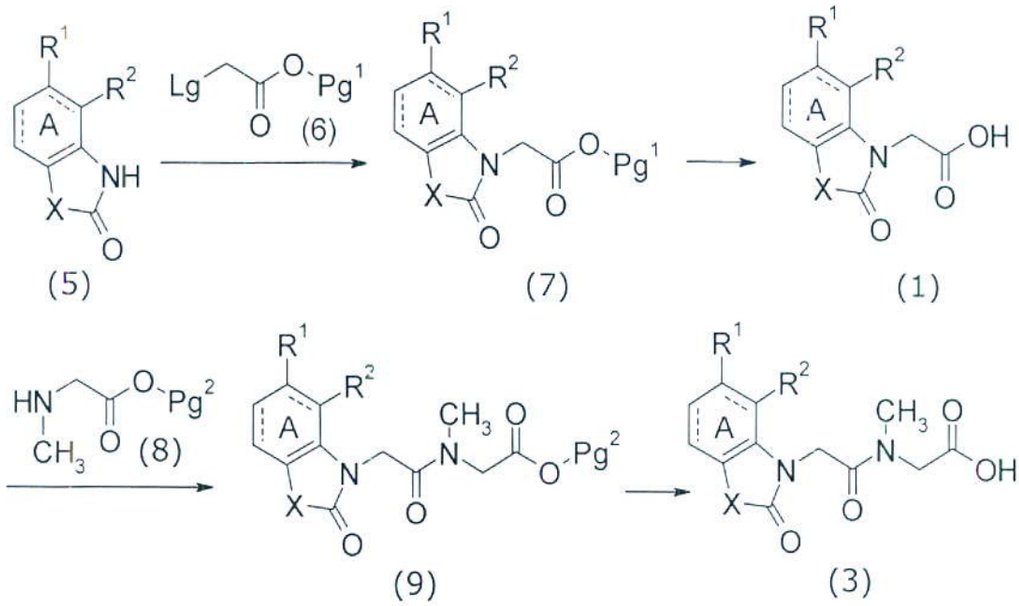
(en la cual U^1 representa NH u O, y lo mismo aplicará de aquí en adelante.)

Un compuesto de la fórmula (I-a) puede prepararse por amidación de un compuesto (3) y un compuesto (4), seguido de una reacción de ciclación. La condición de reacción para amidación es igual que en Proceso de producción 1. La reacción de ciclación puede llevarse a cabo por agitación con aplicación de calor en un solvente tales como hidrocarburos aromáticos o sin un solvente, en presencia de un ácido tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico u otros similares.

(Preparación del compuesto de partida)

En los métodos de preparación que anteceden, un compuesto de partida puede prepararse con el uso de, por ejemplo, los métodos que siguen, los métodos que se describen en los Ejemplos de Preparación como se describe a continuación, métodos conocidos, o sus métodos modificados.

(Síntesis de los materiales de partida 1)



(en la cual Lg representa un grupo saliente, Pg^1 y Pg^2 representan un grupo protector, y lo mismo aplicará de aquí en adelante).

El compuesto (3) puede prepararse mediante el uso de un compuesto (5) como material de partida.

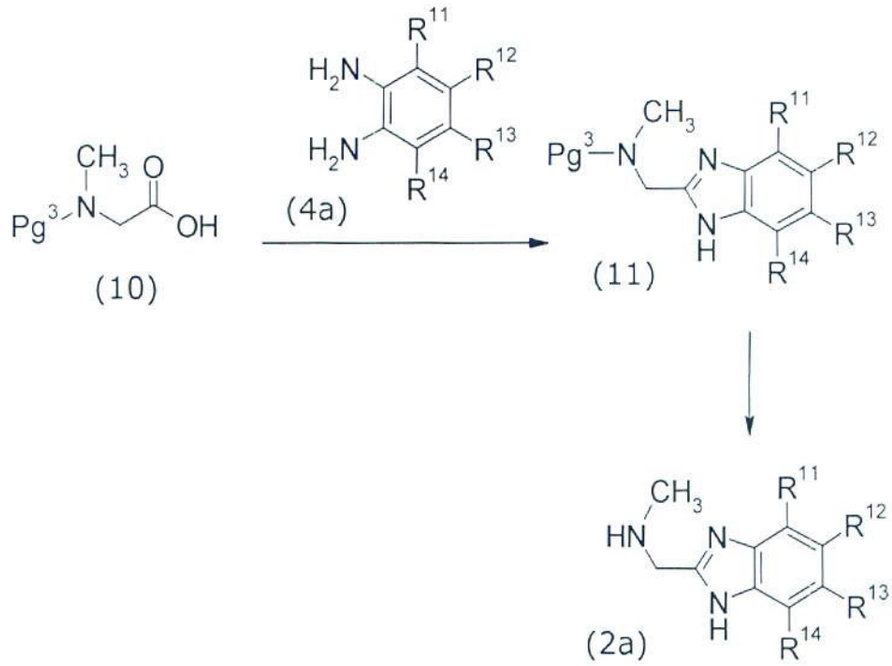
Un compuesto (7) puede prepararse a partir del compuesto (5) y un compuesto (6). Algunos ejemplos del grupo saliente incluyen halógeno, un grupo metansulfoniloxi, un grupo p-toluensulfoniloxi y similares. Algunos ejemplos del grupo protector incluyen un grupo Me, un grupo Et, un grupo tBu y similares. En esta reacción, el compuesto (5) y el compuesto (6) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de los anteriores en una cantidad en exceso, y una mezcla de los anteriores se agita en un rango de desde el enfriamiento hasta el calentamiento hasta el reflujo, con preferencia a una temperatura 0°C hasta 80°C, usualmente durante 0,1 horas hasta 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de a base. El solvente no se limita en particular, pero ejemplos de los anteriores incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno u otros similares, éteres tales como THF u otros similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano u otros similares, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, y acetona, y una mezcla de los anteriores. Algunos ejemplos de base incluyen bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, DBU, nBuLi u otros similares, y bases inorgánicas tales como K_2CO_3, Na_2CO_3, NaH, KOtBu u otros similares. Puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fases tales como cloruro de tetra-n-butilamonio.

El compuesto (1) puede prepararse por desprotección del compuesto (7). La desprotección puede llevarse a cabo con referencia a, por ejemplo, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, 2006.

Un compuesto (9) puede prepararse por amidación del compuesto (1) y un compuesto (8). Para esta reacción, puede usarse la misma condición que en Proceso de producción 1.

El compuesto (3) puede prepararse por desprotección del compuesto (9).

Síntesis de los materiales de partida 2



(en la cual Pg^3 representa un grupo protector, y lo mismo aplicará de aquí en adelante).

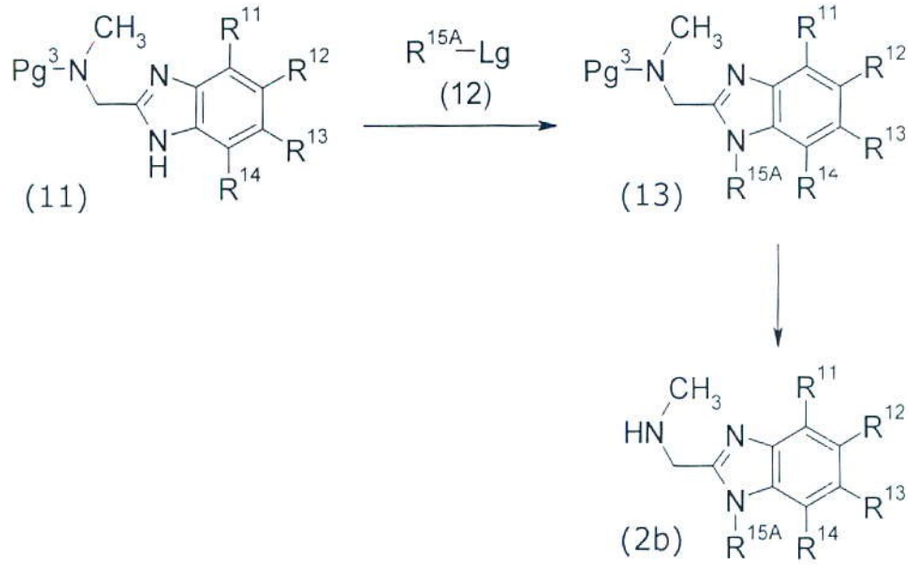
Un compuesto (2a) puede prepararse mediante el uso del compuesto (10) como material de partida.

Un compuesto (11) puede prepararse por amidación del compuesto (10) y un compuesto (4a), seguido de una reacción de ciclación. La condición de reacción para amidación es igual que en Proceso de producción 1.

Para la reacción de ciclación, el producto puede prepararse por agitación a 50°C hasta 90°C durante 1 hora hasta 5 días, con el uso de un ácido tales como ácido acético u otros similares como solvente. Algunos ejemplos del grupo protector incluyen cualquier grupo con el cual el compuesto (11) o el compuesto (2a) no se descompone por sí mismo así como también en las condiciones de reacción anteriores, y no se limita en particular. Sin embargo, algunos ejemplos de los anteriores incluyen un grupo Boc y similares.

El compuesto (2a) puede prepararse por desprotección del compuesto (11).

Síntesis de los materiales de partida 3



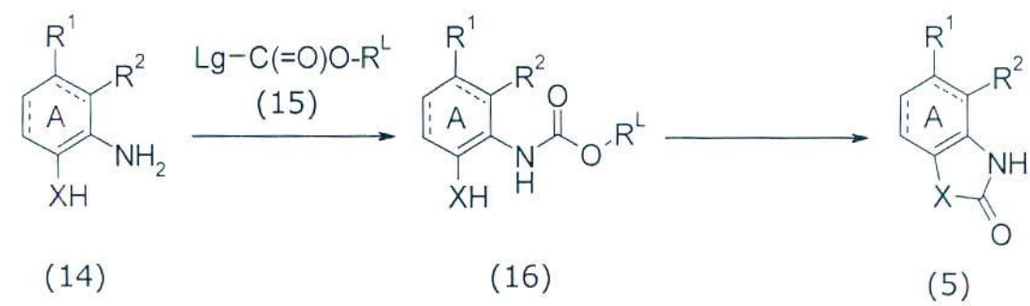
(en la cual R^{15A} representa alquilo inferior o -alquileno inferior-OPg^4, y Pg^4 representa un grupo protector).

Un compuesto (2b) puede prepararse con el uso de el compuesto (11) como material de partida.

Un compuesto (13) puede prepararse a partir del compuesto (11) y el compuesto (12). El método de preparación es alquilación, y puede conducirse del mismo método que en el método de preparación para el compuesto (7) del compuesto (5) y el compuesto (6) en la Síntesis de los materiales de partida 1.

El compuesto (2b) puede prepararse por desprotección del compuesto (13).

(Síntesis de los materiales de partida 4)



(en la cual R^L representa alquilo inferior.)

El compuesto (5) puede prepararse mediante el uso de un compuesto (14) como material de partida.

Un compuesto (16) puede prepararse por carbamación de un compuesto (14) y un compuesto (15). En esta reacción, el compuesto (14) se agita con el

compuesto (15) a temperatura ambiente, en un rango de temperatura ambiente hasta la aplicación del calor, o con aplicación de calor hasta el reflujo durante 0,1 horas hasta 10 horas, en un solvente que es inerte a la reacción, tales como diclorometano u otros similares, en presencia de una base tales como TEA, DIPEA, piridina, NMM u otros similares.

El compuesto (5) puede prepararse por una reacción de ciclación del compuesto (16). En esta reacción, el compuesto (16) se agita a 50ºC hasta 150°C, usualmente durante 0,1 horas hasta 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, tales como DMF u otros similares, en presencia de una base inorgánica tales como K_2CO_3, Na_2CO_3, KOH u otros similares.

Los compuestos de la fórmula (I) se aíslan y se purifican como compuestos libres, sales, hidratos, solvatos, o su polimorfo de cristal polimórfico. Las sales del compuesto de la fórmula (I) pueden prepararse por reacciones formadoras de sales convencionales.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo mediante el empleo de operaciones químicas comunes tales como extracción, cristalización fraccional, y cromatografía fraccional, y similares.

El compuesto de la fórmula (I) puede existir en algunos casos como isómeros ópticos basados en el carbono asimétrico, dependiendo de la clase de sustituyente. Varios isómeros en la presente invención pueden prepararse por medio de la selección de los compuestos de partida apropiados o por separación con el uso de la diferencia en las propiedades químicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros locales pueden obtenerse por medio de un método de resolución óptica general para productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccional para inducir las sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía con el uso de una columna quiral u otros similares, y otros), y además, los isómeros también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo.

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) se confirmó por las pruebas que se muestran a continuación.

Símbolos abreviados

En los Ejemplos de Prueba en la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos.

ATCC = American Type Culture Collection, células CHO = células de ovario de hámster chino, FBS = suero de feto de bovino, IBMX = 3-isobutil-1-

metiloxantina, MTX = metotrexato, αMEM = medio esencial mínimo de Eagle modificado alfa que es libre de ribonucleótidos y contiene L-alanilo y L-glutamina, NMDA = ácido N-metil-D-aspártico

Materiales

La composición de un buffer usado en el Ejemplo de Prueba 1 es como sigue.

Buffer para ensayo = αMEM que contiene 1 μM IBMX.

Buffer para dilución = αMEM que contiene 1 μM IBMX y ácido ascórbico 0,8 mM.

Ejemplo de Prueba 1 Evaluación de la actividad moduladora alostérica positiva

La actividad moduladora alostérica positiva del compuesto de la presente invención se evaluó de acuerdo con la proporción de la derivación izquierda en una curva de respuesta a la dosis de dopamina.

La derivación izquierda significa que una curva de respuesta a la dosis de dopamina, en la cual el logaritmo de una dosis se encuentra en el eje horizontal (eje X) y una respuesta (concentración de cAMP en este análisis) se encuentra en el eje vertical (Y-axis), deriva en paralelo en orientación negativa del eje X por la administración de un modulador alostérico positivo.

Construcción de células que expresan en forma estable el receptor de dopamina D1 en los seres humanos

Las secuencias de codificación de un receptor de dopamina D1 en un ser humano (Nro. de Acceso: NM_000794,3) se amplificaron por PCR y se sub-clonaron en un vector pEF-BOS. La construcción resultante se transfectó en células CHO (-dhrf) (ATCC No.: CRL-9096) con el uso de Lipofectamina 2000 (Invitrogen Inc.). Los clones transfectados en forma estable se obtuvieron por selección con el uso de MTX 100 nM. Los clones de células obtenidas se mantuvieron en αMEM que contiene 10% FBS, 1 mg/ml de penicilina, y 1 U/estreptomicina.

Método de prueba

(1) Curva de respuesta a la dosis de Dopamina con el uso del compuesto de la presente invención

La curva de respuesta a la dosis de Dopamina con el uso de fármaco de prueba se trazó sobre la base de los siguientes experimentos.

Un buffer para ensayo de un fármaco de prueba se diluyó en forma serial (concentraciones 0,48 μM a 40 μM, diluciones a 3 veces). Las soluciones diluidas

en forma serial del fármaco de prueba se dispensaron en cada porción de 2,5 µl a placas de 384 pocillos negros (Becton Dickinson, Inc.).

Las células CHO que expresan en forma estable un receptor de dopamina D1 de un ser humano se sembraron en cada porción de 5 µl en cada pocillo a una densidad de 5000 células/pocillo, centrifugados en un centrífuco para una placa

(05PR-22, Hitachi Co., Ltd., 800 rpm), y luego se deja reposar durante 10 minutos.

Las soluciones diluidas en forma serial de dopamina se prepararon a partir de una solución en DMSO de dopamina (Sigma Co.) con un buffer para diluciones (concentraciones 0,018 µM a 13,2 µM, diluciones a 3 veces), y las soluciones diluidas en forma serial de dopamina se dispensaron en porciones de 2,5 µl a cada pocillo de una placa.

La placa se agitó con el uso de un agitador de placas (Sanko Junyaku (mx-5)) y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos (concentración final: fármaco de prueba 0 µM a 10 µM, dopamina 0 µM a 3,3 µM, diluciones a 3 veces).

Se cuantificó cAMP con el uso de un kit cAMP femto 2 (Sceti Medical Labo K. K.) por el método que se describe en los materiales anexos en el kit. Una dilución de reactivo del kit de cAMP-d2 y una solución de Anti cAMP-Cryptate del reactivo del kit se agregó en cada porción de 5 µl a cada pocillo de la placa descrita con anterioridad, y la reacción se detuvo. Después de incubar la placa a temperatura ambiente durante 1 hora, se midió la intensidad fluorescente (una longitud de onda de excitación de 320 nm y una longitud de onda fluorescente de 665 nm) con el uso de un lector de placas (2103 Multilabel Reader (marca registrada EnVision), PerkinElmer, Inc.).

Como grupo de control, un pocillo sin el agregado de dopamina se tomó como 0% y un pocillo con una concentración final de dopamina de 3,3 µM se tomó como 100%.

(2) Curva de respuesta a la dosis de Dopamina

La curva de respuesta a la dosis de dopamina se trazó sobre la base del experimento llevado a cabo del mismo método que en (1) sin la incorporación de un fármaco de prueba.

Análisis de los datos

Como resultado de la prueba, se encontró que la curva de respuesta a la dosis (1) de dopamina con la incorporación del compuesto de la presente

invención tuvo una derivación hacia la izquierda con respecto a la curva de respuesta a la dosis (2) de dopamina. La curva de respuesta a la dosis (1) de dopamina tuvo una mayor proporción de la derivación izquierda cuando se aumentó la concentración del compuesto de la presente invención.

Además, en el caso donde la dosis de dopamina fue 0, no se exhibió una acción agonista incluso cuando se agregó el compuesto de la presente invención.

Como consecuencia, se encontró que el compuesto de la presente invención tiene una actividad moduladora alostérica positiva.

Con el fin de comparar cuantitativamente la actividad del fármaco de prueba, la actividad se evaluó por potenciación en 2 veces de EC_{50}.

En la presente memoria descriptiva, "potenciación en 2 veces de EC_{50}" es las concentraciones de fármaco de prueba que potenciaron dos veces la EC_{50} en la curva de respuesta a la dosis (2) de dopamina.

A partir de la curva de respuesta a la dosis (1) de dopamina en presencia del fármaco de prueba en cada concentración, se obtuvo la EC_{50} a la concentración del fármaco de prueba. A partir de la correlación entre la concentración del fármaco de prueba y la EC_{50}, la potenciación en 2 veces de EC_{50} se calculó por extrapolación por una función lineal (línea recta).

Además, el valor de EC_{50} se calculó a partir de la curva de respuesta a la dosis (1) y (2) de dopamina, con el uso de análisis de regresión no lineal.

Por ejemplo, en el caso donde la EC_{50} en la curva de respuesta a la dosis (2) de dopamina fue de 0,064 μM, la concentración del fármaco de prueba a la cual la EC_{50} extrapolada de una función lineal de la EC_{50} en la curva de respuesta a la dosis (1) de dopamina en presencia del fármaco de prueba en cada concentración y las concentraciones del fármaco de prueba fue 0,032 μM se tomó como potenciación de 2 veces la EC_{50}.

Los resultados de algunos compuestos Ejemplificativos representativos en la presente invención se muestran en la Tabla 1. En la Tabla, Ej representa Nro. de compuesto de Ejemplo, y Datos 1 representa un índice activo como se definió con anterioridad (potenciación en 2 veces de la EC_{50}, μM).

Tabla 1

Ej	Datos 1	Ej	Datos 1	Ej	Datos 1
1	0,46	17	0,47	30	0,27
7	0,10	20	0,44	31	1,1
12	1,0	22	0,39	34	0,99
14	1,7	25	0,45	37	0,30
15	0,74	26	0,37	39	0,40
16	0,62	27	0,46		

Ejemplo de Prueba 2 Prueba del laberinto Y: Efecto de la mejora sobre Discapacidad intelectual

El efecto de mejora del compuesto de la presente invención sobre la discapacidad intelectual se evaluó con el uso de una prueba del laberinto Y que es un sistema experimental de comportamiento alternado.

Dispositivo del experimento

Como laberinto Y, se usó un laberinto, en el cual tres vías que tienen una longitud de un brazo de 40 cm, una altura de una pared de 13 cm, un ancho una base de 3 cm, y un ancho de una parte superior de 10 cm se unen cada uno en la forma de Y a un grado de 120.

Método de análisis

Un fármaco de prueba se administró por vía oral una vez a ratones ddY de 5 a 6 semanas de vida (n=8) a una hora antes de comenzar la prueba del laberinto Y, y además, MK-801 (Sigma Co.), que es un antagonista del receptor de NMDA que provoca discapacidad intelectual, se ha administrado por vía intraperitoneana a una dosis de 0,15 mg/kg a 20 minutos antes de comenzar la prueba del laberinto Y.

Además, para los ratones en un grupo de control, se usó un vehículo (0,5% metil celulosa) se usó en lugar de un fármaco de prueba, y se usó solución salina fisiológica, no MK-801.

Para los ratones en el grupo de control MK-801, un vehiculo (0,5% metil celulosa) se usó en lugar del fármaco de prueba.

Se dejó que los ratones anteriores exploren libremente durante 8 minutos después de colocarse en un extremo de una vía del laberinto Y, y la vía y la secuencia en la cual ingresaror los ratones se registró. Se registró la cantidad de veces que los ratones ingresaron dentro del tiempo de medición, y se tomó como cantidad total de entradas. Entre éstas, una combinación en la cual los ratones

ingresaron sucesivamente a tres vías diferentes (por ejemplo, cuando se toman tres vías como a, b, y c, respectivamente, un caso en el cual el orden de la vía que se ingresó fue "abccbacab" se contó como 4, inclusive la superposición) se consideró como una cantidad de comportamiento alternado espontáneo. El índice de compartamiento alternativo espontáneo se calculó por el siguiente cáculo y se usó como un índice para un comportamiento de alternación espontánea:

índice de comportamiento de alternación espontánea = cantidad de comportamiento de alternación espontánea/(cantidad total de entradas - 2) × 100

Un valor de índice superior indica el mantenimiento de memoria a corto plazo.

Análisis de los datos

Los valores medidos se expresaron en valores promedio ± errores estándar para cada grupo. Se realizó un ensayo para evaluar la diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo de control MK-801 por el test t de Student. Además, se realizó un ensayo para determinar la diferencia significativa entre el grupo al que se administró fármaco de prueba y el grupo de control con MK-801 se realizó por un ensayo de comparaciones múltiples del tipo Dunnett, y se determinó un efecto de mejora del fármaco de prueba para el trastorno de aprendizaje. Con $P < 0,05$ en cada en sayo, se determinó que hay una diferencia significativa.

Los resultados de algunos compuestos Ejemplificativos representativos de la presente invención mejoraron el comportamiento de alternación espontánea se muestran en la Tabla que sigue. En la tabla, ej representa un Nro. de compuesto de Ejemplo Datos 2 representa una concentración efectiva.

Tabla 2

Ej	Datos 2	Ej	Datos 2
1	0,1 mg/kg	20	1,0 mg/kg

Como se observa a partir de los resultados de la pruebas anteriores, el compuesto de la presente invención puede usarse para, por ejemplo, prevención y/o tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedac de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, y adicciones a las drogas.

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas que contienen una o más clases del compuesto de formula (I) o una de sus sales como principio activo puede prepararse con el uso de excipientes que normalmente se usan en el arte, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, vehículos para preparación

farmacéutica, y similares de acuerdo con los métodos usados normalmente.

La administración puede lograrse ya sea por administración oral por comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones, y similares, o administración parenteral, tales como inyecciones tales como inyecciones intraarticular, intravenosa e intramuscular, supositorios, soluciones oftálmicas, ungüentos oftálmicos, soluciones transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, soluciones transmucosas, parches transmucosos, inhaladores, y similares.

Las composiciones sólidas para administración oral se usan en la forma de comprimidos, polvos, gránulos, u otros similares. En dichas composiciones sólidas, uno o más principio(s) activo(s) se mezclan con por lo menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes desintegrantes, estabilizantes, o agentes de ayuda en la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar o películas de sustancias solubles en jugos gástricos o entéricos.

Las composiciones líquidas para administración oral comprenden emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires aceptables desde el punto de vista farmacéutico u otros similares, y además comprenden diluyentes generalmente inertes, por ejemplo, agua purificada o etanol (EtOH). Además del diluyente inerte, las composiciones líquidas también pueden contener agentes auxiliares, tales como agentes que ayudan en la solubilización, agentes humectantes, y agentes de suspensión, edulcorantes, sabores, aromáticos o antisépticos.

Inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones o emulsiones. Los solventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Algunos ejemplos de non-aqueous solvents incluyen alcohols tales como etanol. Dichas composiciones pueden contener, además, agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes o agentes que ayudan en la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través del filtro de retención de bacterias, mezclas de bactericida o radiación. Además, éstos pueden usarse para preparar composiciones sólidas estériles, o disolver o suspender en agua estéril o solventes estériles para inyección antes de su uso.

Los agentes para uso externo incluyen ungüentos, yesos, cremas,

gelatinas, geles, cataplasmas, aerosoles, lociones, gotas oculares, ungüentos oftálmicos, y similares. Los agentes contienen en general beses de ungüentos, bases de loción, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, y similares.

Como agentes transmucosos tales como inhaladores, agentes transnasales, y similares, se usan aquellos en la forma de un sólido, líquido o semisólido, y puede prepararse de acuerdo con métodos convencionalmente conocidos. Por ejemplo, los excipientes conocidos, y además, agentes de ajuste del pH, antisépticos, agentes tensioactivos, lubricantes, estabilizantes, agentes aglutinantes, u otros similares pueden agregarse a éstos en forma apropiada. Para su administración, los dispositivos apropiados para inhalación o soplado pueden usarse. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como polvo de mezcla formulada, o como solución o suspensión en combinación con vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutica, con el uso de un dispositivo o aspersor conocido, tales como un dispositivo para inhalación de administración medida, y similares. Los inhaladores de polvo seco u otros similares pueden ser para una sola administración o múltiples, y las cápsulas que contienen polvo seco o el polvo seco pueden usarse. En forma alternativa, éstas pueden ser aerosol presurizado que usa agentes de eyección apropiados, por ejemplo, un gas apropiado tales como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono, y similares.

Para administración oral la dosis diaria es en general desde alrededor de 0,001 a 100 mg/kg, con preferencia desde 0,1 a 30 mg/kg, y con mayor preferencia desde 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrados en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria se administra en forma apropiada desde alrededor de 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez por día o dos o más veces por día. Además, un agente transmucoso se administra a una dosis de desde alrededor de 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez por día o dos o más veces por día. Las dosis se determinan en forma apropiada de acuerdo con el individuo de acuerdo con los síntomas, la edad, el sexo, y similares.

Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formas farmacéuticas, o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene 0,01 a 100% en peso, y en una determinada forma de realización, 0,01 a 50% en peso de uno o más clases del compuesto de formula (I) o una de sus sales, como principio activo.

El compuesto de formula (I) puede usarse en combinación con varios agentes profilácticos o terapéuticos para las enfermedades para las cuales el compuesto de formula (I) se considera efectivo, como se describió con anterioridad. La preparación combinada puede administrarse en forma simultánea, separada o continua, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se administrarán simultáneamente pueden ser una mezcla, o pueden prepararse individualmente.

Ejemplo

A continuación, se describirán los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) en mayor detalle con referencia a los Ejemplos. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos como se describe a continuación. Además, los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de Preparación. Además, el método de preparación para el compuesto de la fórmula (I) no se limita a los métodos de preparación en los Ejemplos específicos que se muestran a continuación, y el compuesto de formula (I) también puede prepararse mediante el uso de una combinación de los métodos de preparación o un método obvio para una persona con experiencia en el arte.

En forma adicional, las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos en los Ejemplos, Ejemplos de Preparación, y Tablas que siguen.

Ej. P: Ejemplo de Preparación Nro., Ej: Ejemplo Nro., Sin: Ejemplo Nro. preparado por el mismo método, PSin: Ejemplo de Preparación Nro. preparado por el mismo método, Estr.: Fórmula estructural, DAT: Datos psicoquímicos, APCI−: valores de m/z en APCI-MS (que representan $(M+H)^+$ salvo que se especifique de otro modo), APCI/ESI+: valores de m/z en APCI/ESI-MS (que representan $(M+H)^+$ salvo que se especifique de otro modo), EI+: valores de m/z en EI-MS (que representan $(M)^+$ salvo que se especifique de otro modo), ESI+: valores de m/z en ESI-MS (que representan $(M+H)^+$ salvo que se especifique de otro modo), ESI-: valores de m/z en ESI-MS (que representan $(M-H)^-$ salvo que se especifique de otro modo), FAB+: valores de m/z en FAB-MS (que representan $(M+H)^+$ salvo que se especifique de otro modo), NMR1: δ (ppm) en ^{1}H RMN en DMSO-d_6.

Por ejemplo, una descripción de "3+4" en Sin indica que la preparación se realiza por el mismo método que en el Ejemplo 3, y posteriormente se prepara por el mismo método que en el Ejemplo 4 mediante el uso del producto de Ejemplo 3 como material de partida. Por ejemplo, en las Tablas que siguen, hay una

descripción de PSyn24+1 en Sin del Ej. 16, que indica que el Ejemplo 16 se prepara por el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 24, y posteriormente se prepara por el mismo método que en el Ejemplo 1 mediante el uso del producto de Ejemplo 24 como material de partida. Además, el HCl en la fórmula estructural representa clorhidrato y el numeral antes de HCl denota una proporción molar. Por ejemplo, HCl significa clorhidrato y 2HCl significa diclorhidrato.

En forma adicional, para fines de conveniencia, una concentración mol/L se expresa por M. Por ejemplo, una solución 1M acuosa de NaOH se refiere a una solución acuosa de 1 mol/L de NaOH.

La difracción del polvo por rayos X se mide con el uso de RINT-TTRII (RIGAKU Co.) en las condiciones de un tubo: Cu, una corriente de tubo: 300 mA, un voltaje de tubo, 50 kV, una amplitud de muestreo: 0,02°, una velocidad de escaneado: 4°/min, una longitud de onda: 1,54056 angstroms, y un ángulo de difracción de medición (2θ): 2,5 hasta 40°.

Cada cristal se caracteriza por el patrón de difracción con rayos X, respectivamente, pero para la difracción del polvo por rayos X, la separación del retículo de cristal y el patrón general son importantes en la identificación del cristal en términos de la naturaleza de los datos. Además, dado que las intensidades relativas varían hasta cierto grado, dependiendo de la orientación del crecimiento del cristal, el tamaño de partículas y la condición de medición, no deben interpretarse en forma estricta.

Ejemplo de Preparación 1

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de 5—cloro—1,3—benzoxazol—2(3H)—ona (50,0 g) y acetona (750 ml) se agregó K_2CO_3 (61,1 g) y bromoacetato de ter—butilo (52,3 ml) a temperatura ambiente, seguido de aplicación de calor hasta el reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente, y se lavó con acetona. El filtrado y la solución lavada se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido obtenido se agitó con un solvente mixto de Hex/EtOAc (6/1) y se recolectó por filtración, y se agitó en forma adicional con agua y se recolectó por filtración para obtener ter—butil (5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)acetato (81,1 g).

Ejemplo de Preparación 2

A una mezcla de ter—butil (5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)acetato (50 g) y diclorometano (250 ml) se agregó TFA (67,4 ml), seguido de

agitación a temperatura ambiente overnight. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y luego al residuo se agregó agua. El sólido resultante se recolectó por filtración y a continuación se lavó con agua para obtener ácido (5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)acético (38,5 g).

Ejemplo de Preparación 3

A una mezcla de 2—amino—3—fluorofenol (2,07 g) y diclorometano (100 ml) se agregó TEA (2,29 ml) y cloroformiato de metil (1,27 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 0,5 M a lo anterior, seguido de agitación durante 10 minutos. A continuación, la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 100/0 — 75/25) para obtener metil (2—fluoro—6—hidroxifenil)carbamato (2,55 g).

Ejemplo de Preparación 4

A una mezcla de metil (2—fluoro—6—hidroxifenil)carbamato (346 mg) y MeCN (30 ml) se agregó ácido p—toluensulfónico monohidrato (711 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó N—clorosuccinimida (250 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y salmuera en este orden. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 — 70/30) para obtener metil (3—cloro—2—fluoro—6—hidroxifenil)carbamato (173 mg).

Ejemplo de Preparación 5

A una mezcla de metil (3—cloro—2—fluoro—6—hidroxifenil)carbamato (173 mg) y DMF (1,5 ml) se agregó K_2CO_3 (218 mg), seguido de calentamiento y agitación a 120°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y luego se agregó a agua helada. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico concentrado (263 µl) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido resultante se recolectó por filtración y a continuación se lavó con agua para obtener 5—cloro—4—fluoro—1,3—benzoxazol—2(3H)—ona (117 mg).

Ejemplo de Preparación 8

Bajo un flujo de nitrógeno gaseoso, a una mezcla de NaH (55% en aceite, 515 mg) y DMF (5 ml) se agregó una mezcla de 7—cloroquinoxalin—2(1H)—ona (2,00 g) y DMF (35 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y bromoacetato de etilo (1,3 ml) se agregó a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se agregó a agua, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: cloroformo/MeOH = 100/0 — 98/2). El sólido obtenido se lavó con Hex para obtener etil (7—cloro—2—oxoquinoxalin—1(2H)—il)acetato (2,21 g).

Ejemplo de Preparación 9

A una mezcla de etil (7—cloro—2—oxoquinoxalin—1(2H)—il)acetato (2,21 g) y THF (25 ml) se agregó una solución acuosa 1M de NaOH (9,0 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó por la incorporación de una solución de ácido clorhídrico 1 M y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó agua, seguido de agitación y se recolectó por filtración. El sólido obtenido se lavó con agua para obtener ácido (7—cloro—2—oxoquinoxalin—1(2H)—il)acético (1,83 g).

Ejemplo de Preparación 10

A una mezcla de 5—trifluorometil—1,3—benzoxazol—2(3H)—ona (999 mg) y acetona (25 ml) se agregó K_2CO_3 (1,02 g) y bromoacetato de etilo (708 µl) a temperatura ambiente, seguido de aplicación de calor hasta el reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente, y se lavó con acetona. El filtrado y la solución lavada se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 100/0 — 75/25) para obtener etilo [2—oxo—5—(trifluorometil)—1,3—benzoxazol—3(2H)—il]acetato (1,33 g).

Ejemplo de Preparación 12

A una mezcla de metil (2—fluoro—6—hidroxifenil)carbamato (1,06 g) y MeCN (90 ml) se agregó ácido p—toluensulfónico monohidrato (1,09 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se agregó N—yodosuccinimida (1,29 g), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% y

salmuera en este orden. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 85/15—75/25) para obtener metil (2—fluoro—6—hidroxi—3—iodofenil)carbamato (408 mg).

Ejemplo de Preparación 15

Bajo una atmósfera de argón, a una mezcla de ter—buti (4—fluoro—5—iodo—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)acetato (400 mg) y DMF (15 ml) se agregó metilo 2,2—difluoro—2—(fluorosulfonil)acetato (1,94 ml) y yoduro de cobre (969 mg), seguido de calentamiento y agitación a 110°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y a continuación los materiales insolubles se separaron por filtración sobre Celite, seguido de lavado con cloroformo. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 100/0 — 90/10) para obtener ter—butil [4—fluoro—2—oxo—5—(trifluorometil)—1,3—benzoxazol—3(2H)—il]acetato (296 mg).

Ejemplo de Preparación 17

A una mezcla de 2—amino—4—(trifluorometoxi)fenol (1,01 g) y 1,4—dioxano (20 ml) se agregó CDI (1,10 g), seguido de calentamiento y agitación a 70°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y luego el solvente se concentró hasta una mitad del volumen bajo presión reducida. Al residuo obtenido se agregó agua (30 ml), seguido de ajuste hasta un pH 4 por la incorporación de ácido clorhídrico concentrado con enfriamiento con hielo, y con agitación a la misma temperatura durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó por filtración para obtener 5—(trifluorometoxi)—1,3—benzoxazol—2(3H)—ona (830 mg).

Ejemplo de Preparación 20

A una mezcla de ácido (5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)acético (200 mg), clorhidrato del éster de N—metilglicinetilo (130 mg) y diclorometano (5 ml) se agregó TEA (280 µl), HOBt (122 mg), y WSC.HCl (173 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera en este orden, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 100/0 — 50/50).

A una mezcla del producto purificado obtenido de este modo y EtOH (5 ml) se agregó una solución acuosa 1M de NaOH (900 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua y una solución de ácido clorhídrico 1 M (900 µl), seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida para obtener N—[(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)acetil]—N—metilglicina (188 mg).

Ejemplo de Preparación 22

A una solución de 3—(trifluormetilo)bencen—1,2—diamina (500 mg) y N—(ter—butoxicarbonil)—N—metilglicina (537 mg) en DMF (5 ml) se agregó WSC.HCl (653 mg) y HOBt (384 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó ácido acético (5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 — 40/60) para obtener ter—butil metil{[4—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}carbamato (420 mg).

Ejemplo de Preparación 23

A una mezcla de N—(ter—butoxicarbonil)—N—metilglicina (1,17 g) y THF (14 ml) se agregó TEA (1,4 ml) y cloroformiato de isobutilo (841 µl) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con THF (10 ml). Al filtrado se agregó 4—(trifluormetilo)bencen—1,2—diamina (1,10 g) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó ácido acético (10 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

cloroformo/MeOH = 100/0 — 80/20) para obtener ter—butil [(5—etoxi—1H—bencimidazol—2—il)metil]metilcarbamato (380 mg).

Ejemplo de Preparación 42

A una mezcla de 3—cloro—2—nitroanilina (684 mg) y EtOH (5 ml) se agregó cloruro de amonio (353 mg) y agua (1,5 ml), seguido del agregado de polvo de zinc (1,38 g) a 80°C, y calentamiento y agitación a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró sobre Celite, y se lavó con EtOAc. Este filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 3—clorobencen—1,2—diamina.

A una solución de N—(ter—butoxicarbonil)—N—metilglicina (500 mg) en THF (5 ml) se agregó DIPEA (498 µl) y cloroformiato de isobutilo (363 µl) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con THF. A este filtrado se agregó una solución de 3—clorobencen—1,2—diamina obtenida con anterioridad en THF (5 ml), seguido de agitación hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó ácido acético (5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80°C hasta la mañana siguiente, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 60/40 — 0/100) para obtener ter—butil [(4—cloro—1H—bencimidazol—2—il)metil]metilcarbamato (400 mg).

Ejemplo de Preparación 43

A una mezcla de 2—nitro—4—(trifluorometoxi)anilina (1,17 g) y EtOH (20 ml) se agregó cloruro de amonio (565 mg) y agua (5 ml), seguido de agregado adicional de polvo de zinc (1,73 g) a 60°C, y calentamiento y agitación a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró sobre Celite, y se lavó con EtOAc. Este filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 4—(trifluorometoxi)bencen—1,2—diamina.

cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 — 40/60) para obtener ter—butil metil{[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}carbamato (1,89 g).

Ejemplo de Preparación 24

A una mezcla de ter—butil metil{[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}carbamato (1,89 g) y MeOH (18 ml) se agregó cloruro de hidrógeno 4 M /EtOAc (8,6 ml), seguido de calentamiento y agitación a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se recolectó por filtración y a continuación se lavó con EtOAc para obtener N—metil—1—[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metanamina diclorhidrato (1,41 g).

Ejemplo de Preparación 41

A una mezcla de 4—etoxi—2—nitroanilina (963 mg) y THF/EtOH (1/1, 10 ml) se agregó 10% Pd/C (281 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 4—etoxibencen—1,2—diamina.

A una solución de N—(ter—butoxicarbonil)—N—metilglicina (500 mg) en THF (5 ml) se agregó cloroformiato de isobutilo (380 µl) y DIPEA (498 µl) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con THF. A este filtrado se agregó una solución de 4—etoxibencen—1,2—diamina obtenida con anterioridad en THF (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: cloroformo/MeOH = 100/0 — 80/20).

Al producto purificado obtenido de este modo se agregó ácido acético (5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80°C durante 3 horas, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente:

A una solución de N—(ter—butoxicarbonil)—N—metilglicina (1,00 g) en THF (12 ml) se agregó TEA (1,2 ml) y cloroformiato de isobutilo (7'9 µl) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con THF. A este filtrado se agregó una solución de 4—(trifluorometoxi)bencen—1,2—diamina obtenida con anterioridad en THF (12 ml), seguido de agitación hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó ácido acético (8,5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80°C hasta la mañana siguiente, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: cloroformo/MeOH = 100/0 — 80/20).

Al producto purificado obtenido de este modo se agregó cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (6,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida para obtener N—metil—1—[5—(trifluorometoxi)—1H—bencimidazol—2—il]metanamina diclorhidrato (50 mg).

Ejemplo de Preparación 44

A una mezcla de ter—butil [(5—bromo—1H—bencimidazol—2—il)metil]metilcarbamato (1,54 g) y DMF (20 ml) se agregó K_2CO_3 (1,88 g) y éter de clorometilmetilo (516 µl) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera en este orden. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 — 55/45) para obtener a mixture (1,25 g) de ter—butil {[5—bromo—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y ter—butil {[6—bromo—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato.

Ejemplo de Preparación 45

A una mezcla de una mezcla (1,25 g) de ter—butil {[5—bromo—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y ter—butil {[6—bromo—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y tolueno/agua (20/1, 26,3 ml) se agregó ácido ciclopropilborónico (840 mg), acetato

de paladio (II) (146 mg), triclorohexilfosfina (365 mg), y fosfato de potasio (4,14 g), seguido de calentamiento y agitación a 100°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, una solución de ácido clorhídrico 1 M, y salmuera en este orden. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 — 55/45) para obtener una mezcla (505 mg) de ter—butil {[5—ciclopropil—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y ter—butil {[6—ciclopropil—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato.

Ejemplo de Preparación 46

A una mezcla de una mezcla (501 mg) de ter—butil {[5—ciclopropil—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y ter—butil {[6—ciclopropil—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y EtOH/agua (1/1, 6 ml) se agregó cloruro de hidrógeno 4 M/1,4— dioxano (6 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80°C durante 5 horas y luego se concentró bajo presión reducida para obtener 1—(5—ciclopropil—1H—bencimidazol—2—il)—N—metilmetanamina diclorhidrato (328 mg).

Ejemplo de Preparación 47

A una mezcla de N—(ter—butoxicarbonil)—N—metilglicina (1,00 g), 4—metoxibencen—1,2—diamina diclorhidrato (1,16 g) y DMF (25 ml) se agregó HATU (2,41 g) y DIPEA (4,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera en este orden. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó ácido acético (20 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80°C durante 3 horas, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice alcalino (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 — 20/80) para obtener ter—butil [(5—metoxi—1H—bencimidazol—2—il)metil]metilcarbamato (1,22 g).

Ejemplo de Preparación 49

A una mezcla de una mezcla (946 mg) de ter—butil {[5—metoxi—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y ter—butil {[6—metoxi—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y diclorometano (10 ml) se agregó N—bromosuccinimida (527 mg) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana

siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 85/15—60/40) para obtener una mezcla (855 mg) de ter—butil {[6—bromo—5—metoxi—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato y ter—butil {[5—bromo—6—metoxi—1—(metoximetil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato.

Ejemplo de Preparación 51

A una mezcla de ter—butil [(5,6—dicloro—1H—bencimidazol—2—il)metil]metilcarbamato (400 mg) y DMF (4 ml) se agregó bromoacetato de etilo (201 µl) y K_2CO_3 (335 mg), seguido de calentamiento y agitación a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 50/50 — 0/100) para obtener etil (2—{[(ter—butoxicarbonil)(metilo)amino]metil}—5,6—dicloro—1H—bencimidazol—1—il)acetato (393 mg).

Ejemplo de Preparación 52

A una mezcla de etil (2—{[(ter—butoxicarbonil)(metilo)amino]metil}—5,6—dicloro—1H—bencimidazol—1—il)acetato (390 mg) y THF (8 ml) se agregó gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3 M de THF, 0,94 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 70/30 — 40/60) para obtener ter—butil {[5,6—dicloro—1—(2—hidroxi—2—metilopropil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}metilcarbamato (70 mg).

Ejemplo de Preparación 53

A una mezcla de ácido (5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)acético (300 mg), 1—(5—cloro—1H—bencimidazol—2—il)—N—metilmetanamina (265 mg) y DMF (20 ml) se agregó TEA (687 µl), HOBt (200 mg), y WSC.HCl (283 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó agua, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de

$NaHCO_3$, y salmuera en este orden, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con EtOAc para obtener N—[(5—cloro—1H—bencimidazol—2—il)metil]—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida (339 mg).

Ejemplo de Preparación 55

A una mezcla de 2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—[(5,6—dicloro—1H—bencimidazol—2—il)metil]—N—metilacetamida (150 mg) y DMF (4,5 ml) se agregó K_2CC_3 (94 mg) y 1—bromo—2—(metoximetoxi)etano (80 µl), seguido de calentamiento y agitación a 70ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre $MgSO_4$, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 50/50 — 0/100) para obtener 2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—({5,6—dicloro—1—[2—(metoximetoxi)etil]—1H—bencimidazol—2—il}metil)—N—metilacetamida (110 mg).

Ejemplo de Preparación 56

A una mezcla de N—(1H—bencimidazol—2—ilmetil)—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida (500 mg) y DMF (15 ml) se agregó (2—bromoetoxi)(ter—butil) dimetilsilano (555 µl) y K_2CO_3 (358 mg), seguido de calentamiento y agitación a 95ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera en este orden. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida. Al sólido resultante se agregó EtOAc, seguido de suspensión. Una cantidad equivalente de Hex se agregó a lo anterior, seguido de recolección por filtración y lavado con un solvente mixto de Hex-EtOAc para obtener N—{[1—(2—{[ter—butil (dimetilo)silil]oxi}etil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida (523 mg).

Ejemplo 1

A una mezcla de ácido (5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)acético (300 mg), N—metil—1—[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metanamina diclorhidrato (420 mg), y diclorometano (10 ml) se agregó TEA (552 µl), HOBt (214 mg), y WSC.HCl (303 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera en este orden, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión

reducida. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con EtOAc. A una mezcla de el sólido obtenido (325 mg) y MeOH (5 ml) se agregó cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (330 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó EtOAc. El sólido resultante se recolectó por filtración y a continuación se lavó con EtOAc para obtener 2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metil—N—{[5—(trifluorometil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}acetamida clorhidrato (277 mg).

Ejemplo 2

A una mezcla de ácido (5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)acético (731 mg), 1—(1H—bencimidazol—2—il)—N—metilmetanamina diclorhidrato (736 mg), y diclorometano (20 ml) se agregó HOBt (448 mg), WSC.HCl (633 mg), y TEA (1,05 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido resultante se recolectó por filtración y a continuación se lavó con cloroformo para obtener N—(1H—bencimidazol—2—ilmetil)—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida (925 mg).

Ejemplo 3

A una mezcla de N—[(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)acetil]—N—metilglicina (90 mg), 4,5—diclorobencen—1,2—diamina (53 mg), y DMF (3 ml) se agregó TEA (95 µl), HOBt (43 mg), y WSC.HCl (60 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera en este orden, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó ácido acético (3 ml), seguido de calentamiento y agitación a 110°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se recolectó por filtración y a continuación se lavó con MeOH para obtener 2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—[(5,6—dicloro—1H—bencimidazol—2—il)metil]—N—metilacetamida (54 mg).

Ejemplo 4

A una mezcla de N—[(5—cloro—2—oxo—1 3—benzotiazol—3(2H)—il)acetil]—N—metilglicina (150 mg), 4—cloro—5—fluorobencen—1,2—diamina (81 mg), y DMF (5 ml) se agregó HOBt (77 mg) y WSC.HCl (107 mg), seguido de

agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera en este orden, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó ácido acético (5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 110ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera en este orden, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con EtCAc y luego con MeOH, y se suspendió en MeOH (3 ml). Se agregó cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (120 µl) a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó por filtración y a continuación se lavó con MeOH para obtener N—[(6—cloro—5—fluoro—1H—bencimidazol—2—il)metil]—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida clorhidrato (146 mg).

Ejemplo 5

A una mezcla de N—[(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)acetil]—N—metilglicina (205 mg) y THF (5 ml) se agregó cloruro de oxalilo (78 µl) y una cantidad catalítica de DMF con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Una mezcla de el residuo y diclorometano (4 ml) se agregó a una mezcla de 2—amino—4—clorofenol (84 mg), TEA (91 µl), y diclorometano (1 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se agregó a salmuera, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida. A una mezcla de el residuo y tolueno (5 ml) se agregó ácido p—toluensulfónico monohidrato (134 mg), seguido de aplicación de calor hasta el reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera en este orden. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 85/15—50/50). Al producto purificado obtenido de este modo se agregó dietil éter. El sólido resultante se recolectó por filtración y a continuación se lavó con dietil éter para obtener N—[(5—cloro—1,3—

benzoxazol—2—il)metil]—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida (59 mg).

Ejemplo 6

Bajo un flujo de nitrógeno gaseoso, a una mezcla de NaH (55% en aceite, 35 mg) y DMF (4 ml) se agregó una mezcla de N—[(5—cloro—1H—bencimidazol—2—il)metil]—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida (335 mg) y DMF (10 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y yoduro de metilo (55 µl) se agregó a lo anterior, seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se agregó a agua, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se agregó cloroformo. El sólido resultante se recolectó y a continuación se lavó con cloroformo. A una mezcla de el sólido obtenido y MeOH (3 ml) se agregó cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (300 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo se agregó EtOAc. El sólido resultante se recolectó y a continuación se lavó con EtOAc para obtener N—[(5—cloro—1—metil—1H—bencimidazol—2—il)metil]—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida clorhidrato (60 mg).

Ejemplo 7

A una mezcla de 2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—({5,6—dicloro—1—[2—(metoximetoxi)etil]—1H—bencimidazol—2—il}metil)—N—metilacetamida (110 mg) y MeOH (0,22 ml) se agregó cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (521 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con EtOAc para obtener 2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—{[5,6—dicloro—1—(2—hidroxietil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}—N—metilacetamida clorhidrato (85 mg).

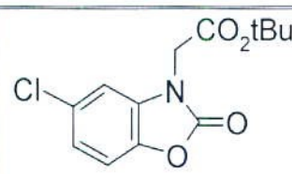
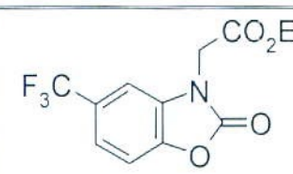
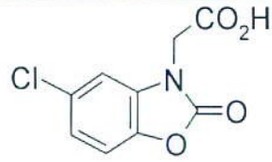
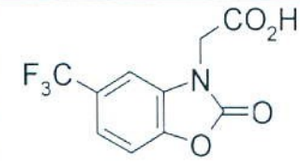
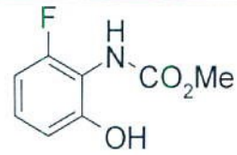
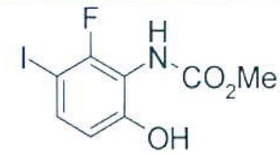
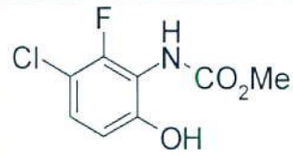
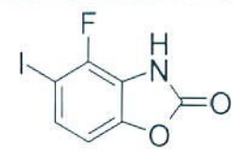
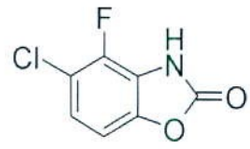
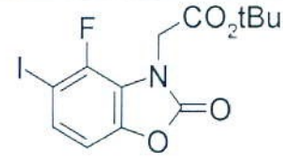
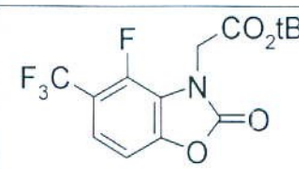
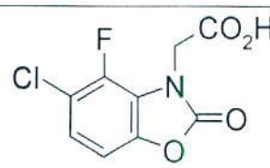
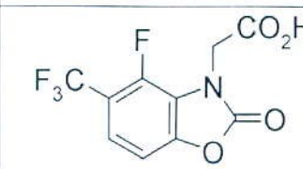
Ejemplo 8

A una mezcla de N—{[1—(2—{[ter—butil (dimetilo)silil]oxi}etil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida (520 mg) y THF (15 ml) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0M de THF, 1,43 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

columna con gel de sílice (eluyente: cloroformo/MeOH = 99/1—90/10). El sólido obtenido se lavó con EtOAc para obtener 2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzotiazol—3(2H)—il)—N—{[1—(2—hidroxietil)—1H—bencimidazol—2—il]metil}—N—metilacetamida (340 mg).

Del mismo método que el método en los Ejemplos de Preparación o Ejemplos anteriores, se prepararon los compuestos en los Ejemplos de Preparación o Ejemplos que se muestran en las Tablas que siguen.

Tabla 3

Ej. P	Estr.	Ej. P	Estr.
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	

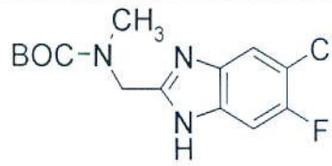
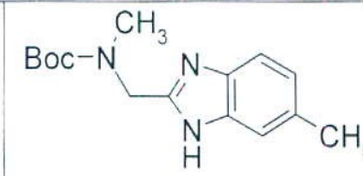
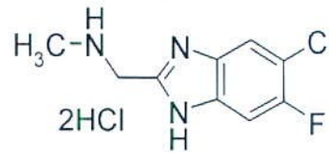
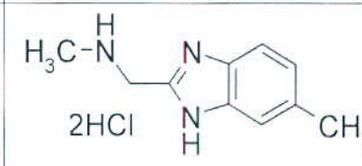
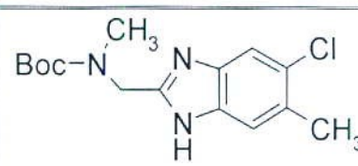
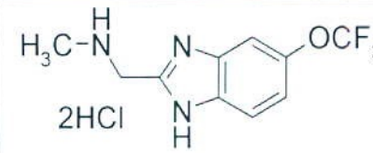
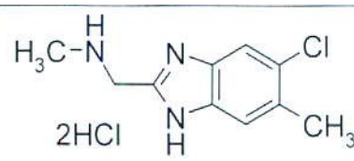
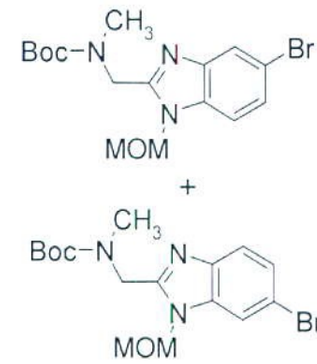
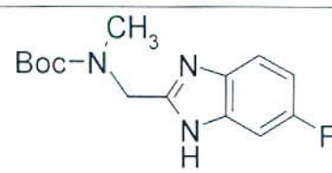
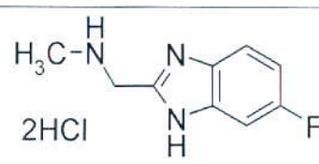
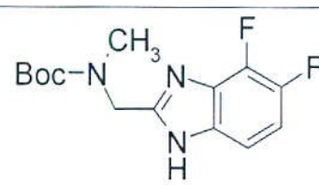
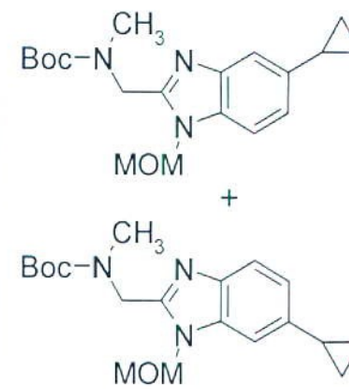
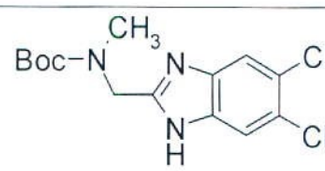
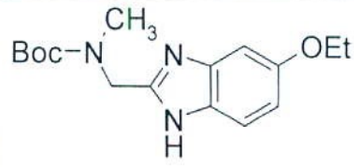
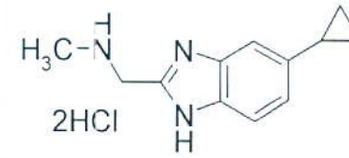
Ej. P	Estr.	Ej. P	Estr.
25		33	
26		34	

Tabla 5

Ej. P	Estr.	Ej. P	Estr.
35		43	
36		44	
37			
38			
39		45	
40			
41		46	

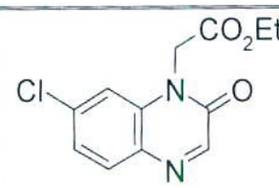
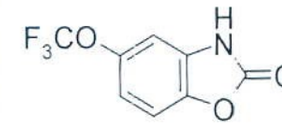
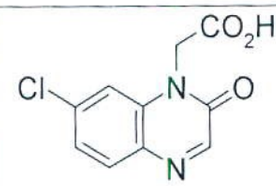
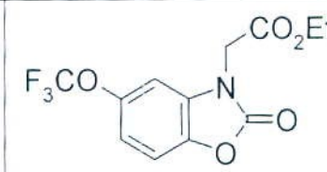
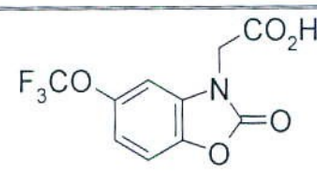
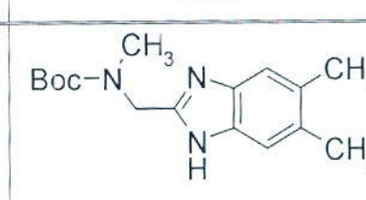
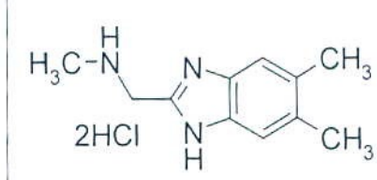
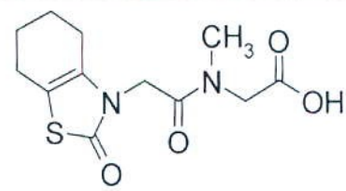
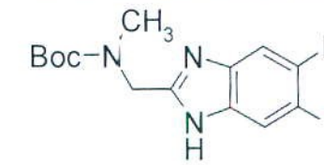
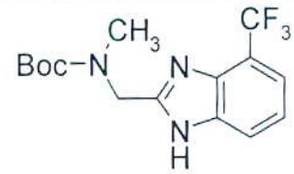
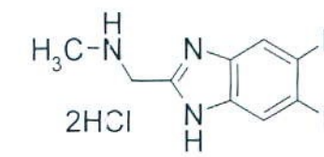
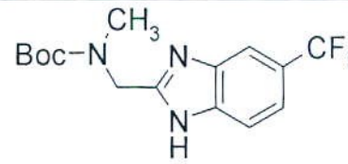
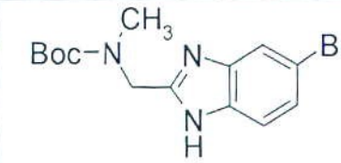
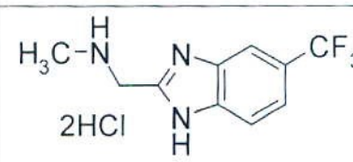
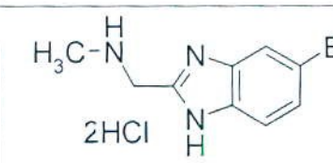
Ej. P	Estr.	Ej. P	Estr.
8		17	
9		18	

Tabla 4

Ej. P	Estr.	Ej. P	Estr.
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	

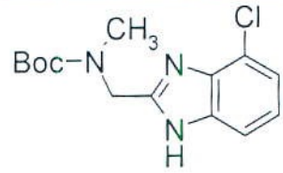
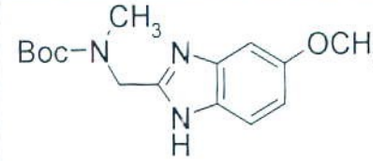
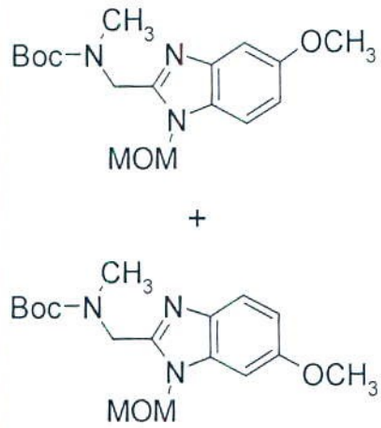
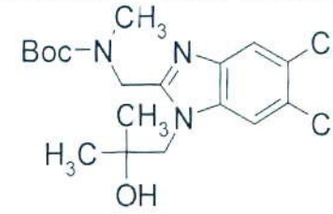
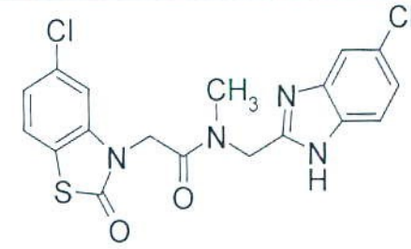
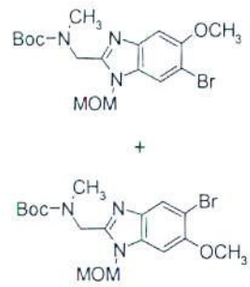
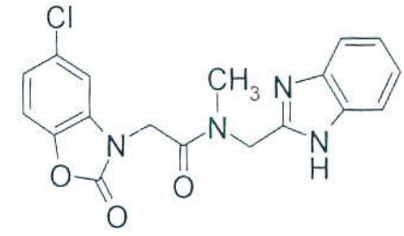
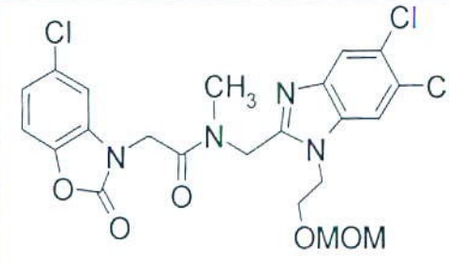
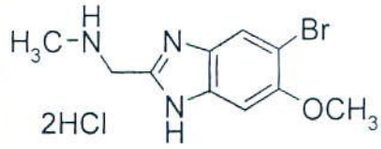
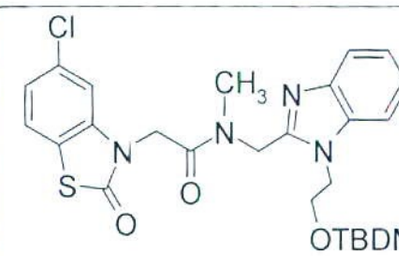
Ej. P	Estr.	Ej. P	Estr.
42		47	

Tabla 6

Ej. P	Estr.	Ej. P	Estr.
48		52	
		53	
49		54	
		55	
50		56	

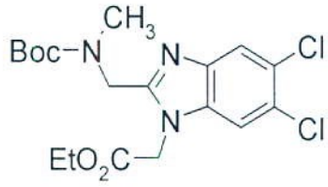
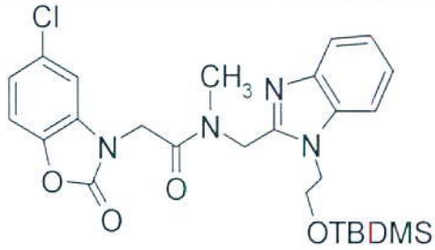
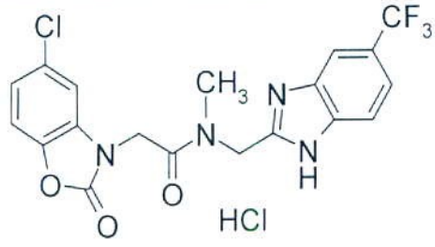
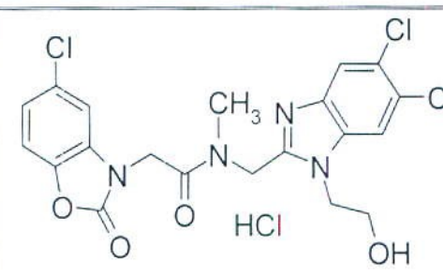
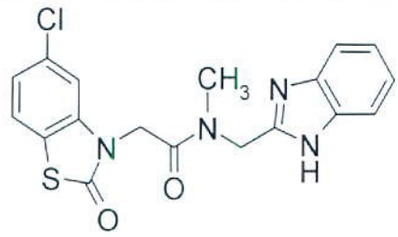
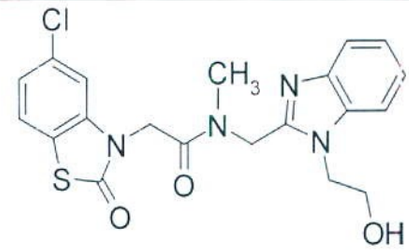
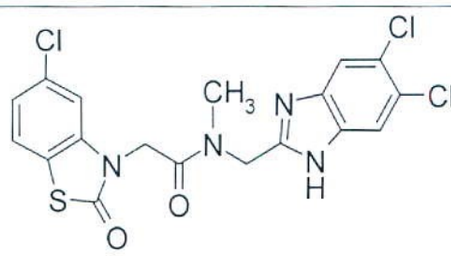
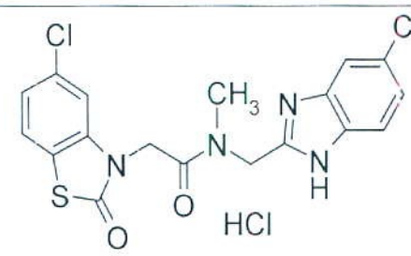
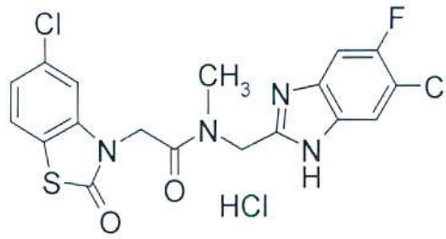
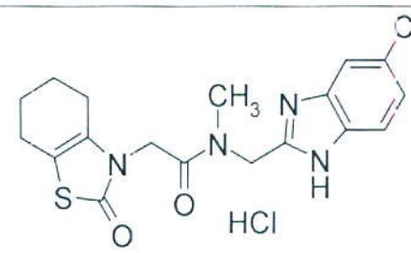
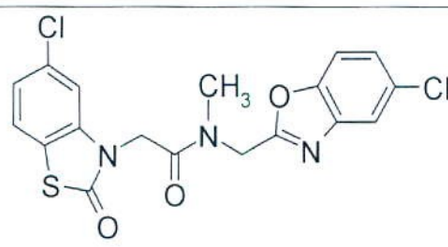
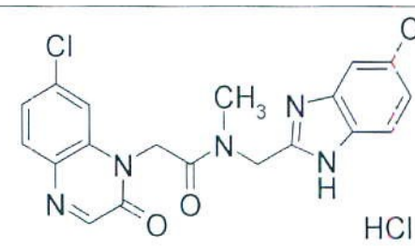
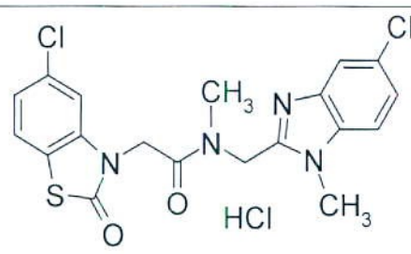
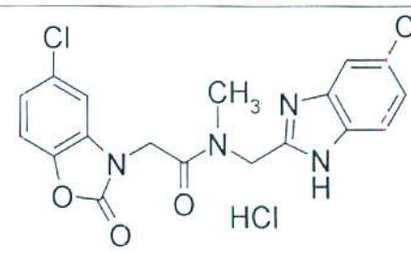
Ej. P	Estr.	Ej. P	Estr.
51		57	

Tabla 7

Ej	Estr.	Ej	Estr.
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

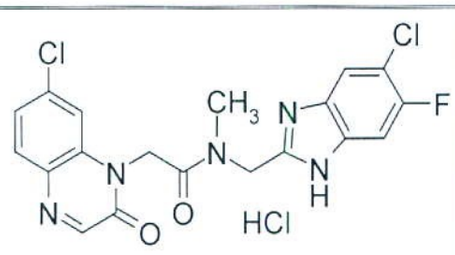
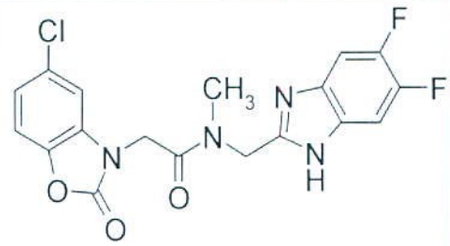
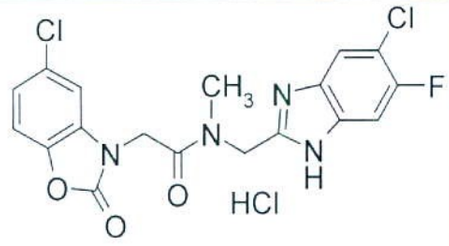
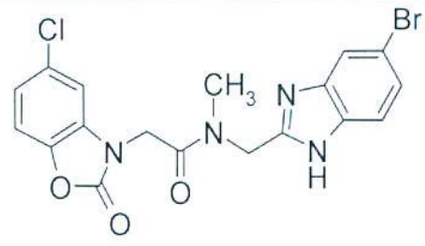
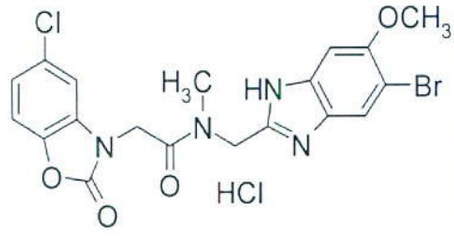
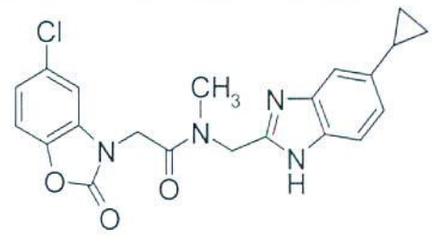
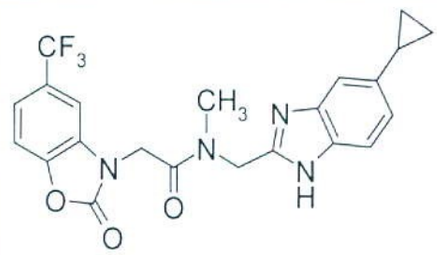
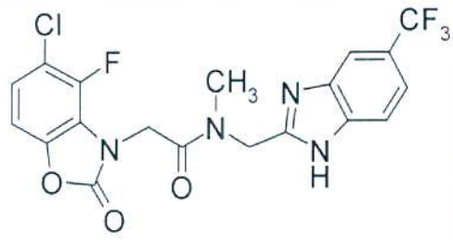
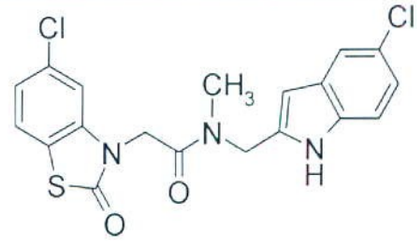
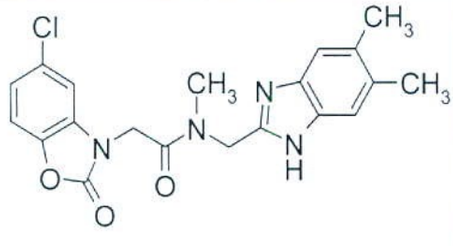
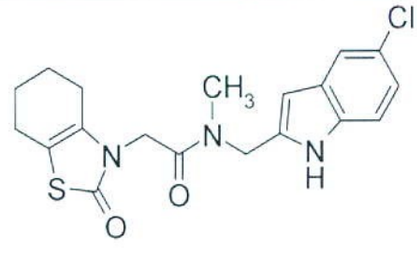
Ej	Estr.	Ej	Estr.
13		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23	
18		24	

Tabla 8

Tabla 9

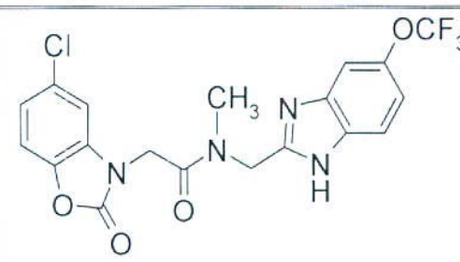
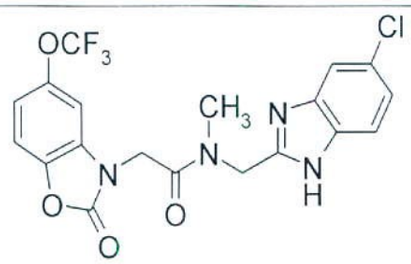
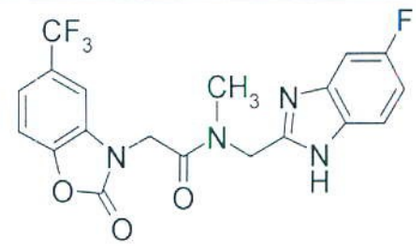
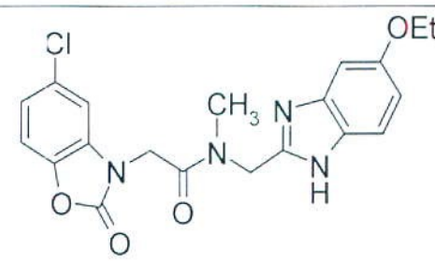
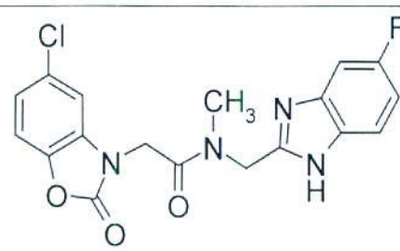
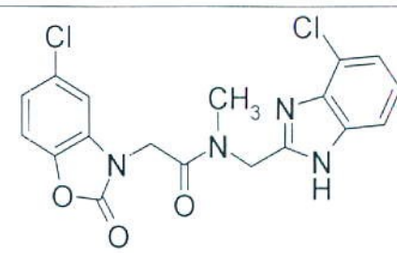
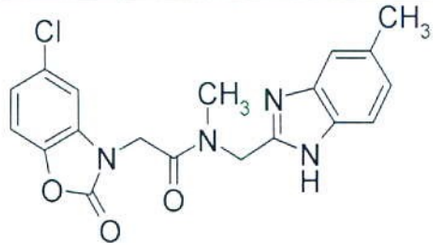
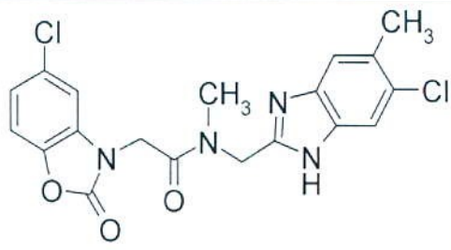
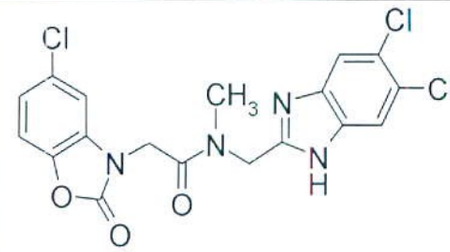
Ej	Estr.	Ej	Estr.
25		31	
26		32	
27		33	
28		34	
29		35	
30		36	

Tabla 10

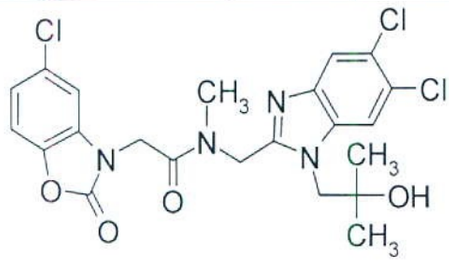
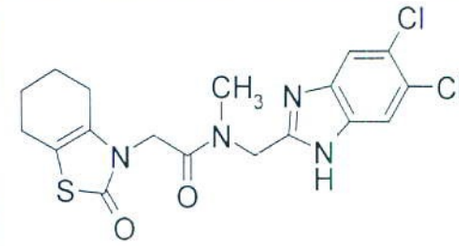
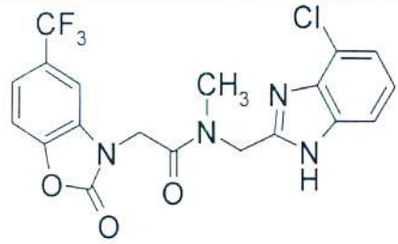
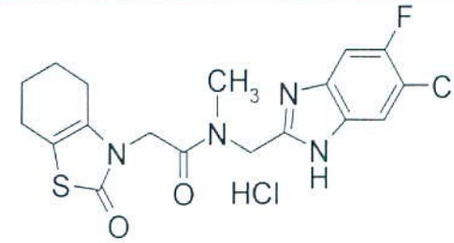
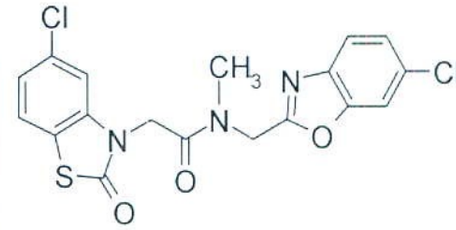
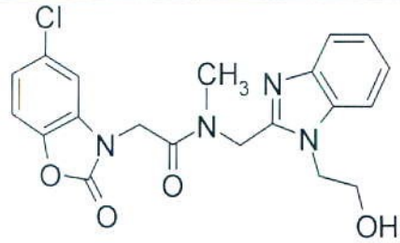
Ej	Estr.	Ej	Estr.
37		41	
38		42	
39		43	
40			

Tabla 11

Ej. P	PSin	DAT	Ej. P	PSin	DAT
1	1	ESI+: 306, 308 (M+Na)+	30	24	ESI+: 198
2	2	ESI+: 228, 230	31	23	ESI+: 340, 342
3	3	ESI+: 186	32	24	ESI+: 240, 242
4	4	ESI+: 220, 222	33	23	ESI+: 276
5	5	EI+: 187, 189	34	24	ESI+: 176
6	1	EI+: 301, 303	35	23	ESI+: 310, 312
7	2	ESI+: 246, 248	36	24	ESI+: 210, 212
8	8	ESI+: 267, 269	37	23	ESI+: 280
9	9	ESI+: 239, 241	38	24	ESI+: 180

Ej. P	PSin	DAT	Ej. P	PSin	DAT
10	10	ESI+: 290	39	23	ESI+: 298
11	9	ESI-:260	40	23	ESI+: 330, 332
12	12	ESI+: 312	41	41	ESI+: 306
13	5	ESI-: 278	42	42	ESI+: 296, 298
14	1	FAB+: 393	43	43	APCI/ESI+: 246
15	15	EI+: 335	44	44	ESI+: 384, 386
16	2	ESI-:278	45	45	ESI+: 346
17	17	ESI-:218	46	46	ESI+: 202
18	10	ESI+: 306	47	47	ESI+: 292
19	9	ESI+: 278	48	44	ESI+: 336
20	20	ESI+: 315, 317	49	49	ESI+: 414, 416
21	20	ESI+: 285	50	46	ESI+: 270, 272
22	22	ESI+: 330	51	51	ESI+: 416, 418
23	23	ESI+: 330	52	52	ESI+: 402, 404
24	24	ESI+: 230	53	53	ESI+: 421, 423
25	23	ESI+: 314, 316	54	53	ESI+: 371, 373
26	24	ESI+: 214, 216	55	55	ESI+: 527, 529
27	23	ESI+: 290	56	56	ESI+: 545, 547
28	24	ESI+: 190	57	56	ESI+: 529, 531
29	23	ESI+: 298			

Tabla 12

Ej	Sin	DAT
1	1	ESI+: 439, 441 RMN1: 2,95 (3H x 1/4, s), 3,32 (3H x 3/4, s), 4,93-5,04 (4H, m), 7,16 (1H x 3/4, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,21 (1H x 1/4, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,37 (1H x 3/4, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (1H x 1/4, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H x 1/4, d, J = 2,2 Hz), 7,59-7,63 (1H x 1/4, m), 7,66 (1H x 3/4, d, J = 2,2 Hz), 7,69-7,74 (1H x 3/4, m), 7,85 (1H x 1/4, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H x 3/4, d, J = 8,5 Hz), 8,05 (1H, br s) 2θ (°) = 5,1, 12,8, 13,6, 14,8, 16,1, 16,5, 18,0, 19,2, 20,7, 23,3
2	2	ESI+: 387, 389

Ej	Sin	DAT
3	3	ESI+: 455, 457 RMN1: 2,92 (3H x 9/20, s), 3,26 (3H x 11/20, s), 4,73 (2H x 11/20, s), 4,95 (2H x 9/20, s), 5,01 (2H x 11/20, s), 5,09 (2H x 9/20, s), 7,25 (1H x 11/20, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,28 (1H x 9/20, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,46 (1H x 11/20, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H x 9/20, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H x 11/20, d, J = 8,1 Hz), 7,72 (1H x 9/20, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, br s), 7,91 (1H, br s) 2θ (°) = 5,5, 9,6, 11,0, 11,5, 13,4, 13,7, 14,2, 16,7, 21,4, 21,9
4	4	ESI+: 439, 441
5	5	ESI+: 422, 424
6	6	ESI+: 435, 437
7	7	ESI+: 483, 485
8	8	ESI+: 431, 433
9	1	ESI+: 421, 423
10	1	ESI+: 391, 393
11	1	ESI+: 416, 418
12	1	ESI+: 405, 407 RMN1: 2,95 (3H x 1/5, s), 3,34 (3H x 4/5, s), 4,94-5,05 (4H, m), 7,15 (1H x 4/5, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,21 (1H x 1/5, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,34-7,88 (5H, m)
13	1	ESI+: 434, 436
14	1	ESI+: 423, 425
15	1	ESI+: 479, 481
16	PSin24+1	ESI+: 439, 441 RMN1: 2,95 (3H x 2/7, s), 3,31 (3H x 5/7, s), 4,89-5,11 (4H, m), 7,11-8,00 (6H, m)

Tabla 13

Ej	Sin	DAT

17	2	ESI+: 457, 459 RMN1: 2,98 (3H x 2/5, s), 3,23 (3H x 3/5, s), 4,80 (2H x 3/5, s), 4,97 (2H x 2/5, s), 4,98 (2H x 3/5, s), 5,09 (2H x 2/5, s), 7,30 - 7,38 (2H, m), 7,49 (1H x 3/5, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 7,53 (1H x 2/5, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 7,71 (1H x 3/5, br d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H x 2/5, br d, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H x 3/5, br s), 7,94 (1H x 2/5, br s)
18	2	ESI+: 399, 401
19	2	ESI+: 407, 409
20	2	ESI+: 449, 451 RMN1: 2,92 (3H x 2/5, s), 3,21 (3H x 3/5, s), 4,74 (2H x 3/5, s), 4,91 (2H x 2/5, s), 4,92 (2H x 3/5, s), 4,98 (2H x 2/5, s), 7,18 (1H x 3/5, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,21 (1H x 2/5, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,28-7,42 (2H, m), 7,45-7,89 (3H, m) 2θ (°) = 8,1, 9,8, 10,9, 11,4, 13,4, 15,2, 16,0, 16,3, 20,6, 26,9
21	2	ESI+: 411, 413
22	2	ESI+: 445
23	2	ESI+: 420, 422
24	2	ESI+: 390, 392
25	2	ESI+: 439, 441 RMN1: 2,93 (3H x 2/5, s), 3,23 (3H x 3/5, s), 4,74 (2H x 3/5, s), 4,91 (2H x 2/5, s), 5,01 (2H x 3/5, s), 5,08 (2H x 2/5, s), 7,18 (1H x 3/5, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,25 (1H x 2/5, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,45-7,78 (5H, m)
26	2	ESI+: 455,457
27	2	ESI+: 491
28	2	ESI+: 389, 391
29	2	ESI+: 385, 387
30	2	ESI+: 419, 421
31	2	ESI+: 455, 457
32	2	ESI+: 423
33	PSin24+2	ESI+: 415, 417
34	PSin24+2	ESI+: 405, 407
35	PSin24+2	ESI+: 407, 409
36	PSin24+2	ESI+: 439, 441

Tabla 14

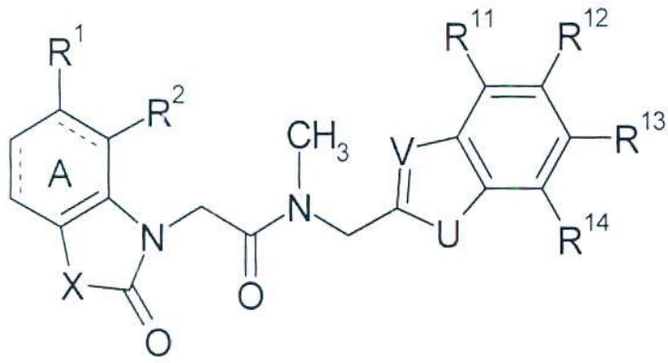
Ej	Sin	DAT
37	PSin24+2	ESI+: 511, 513 RMN1: 1,09 (6H x 11/20, s), 1,19 (6H x 9/20, s), 2,93 (3H x 9/20, s), 3,22 (3H x 11/20, s), 4,17 (2H x 11/20, s), 4,22 (2H x 9/20, s), 4,78-5,11 (5H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,37-7,50 (2H, m), 7,86-8,11 (2H, m)
38	PSin24+2	ESI+: 439, 441
39	PSin24+2	ESI+: 473
40	8	ESI+: 415, 417
41	3	ESI+: 425, 427
42	4	ESI+: 409, 411
43	5	ESI+: 422, 424

Aplicabilidad industrial

Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales tiene actividad moduladora alostérica positiva de un receptor de dopamina D1, y puede usarse como un agente para la prevención y/o el tratamientc de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, adicciones a las drogas, u otros similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales:



(I)

(donde

el anillo A es un anillo de benceno,

R^1 es alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior μ -O-halógeno-alquilo inferior

R^2 es H o halógeno,

R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, -O-alquilo inferior μ -O-halógeno-alquilo inferior,

U es NR^{15} u O,

V es CH o N,

en el caso donde U es O, V es N,

R^{15} es H. alquilo inferior, o -alquileno inferior-OH, y

X es O).

2. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, donde

U es NR^{15}, y

V es N.

3. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 2, donde

R^1 es halógeno, halógeno-alquilo inferior μ -O-halógeno-alquilo inferior, y

R^{11}, R^{12}, R^{13}, y R^{14} son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo μ -O-halógeno-alquilo inferior.

4. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 3, donde R^{15} es H.

5. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 4, donde R^{1} es halógeno o halógeno-alquilo inferior.

6. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 5, donde R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno o halógeno-alquilo inferior.

7. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 6, donde R^{12} es halógeno o halógeno-alquilo inferior, y R^{11}, R^{13} y R^{14} son H.

8. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 7, que se selecciona de los siguientes grupos que consisten en:

2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metil—N—{[5—(trifluormetilo)—1H—bencimidazol—2—ilmetil}acetamida,

N—[(5—cloro—1H—bencimidazol—2—il)metil—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida,

2—(5—cloro—4—fluoro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metil—N—{[5—(trifluormetilo)—1H—bencimidazol—2—ilmetil}acetamida,

N—[(5—bromo—1H—bencimidazol—2—il)metil—2—(5—cloro—2—oxo—1,3—benzoxazol—3(2H)—il)—N—metilacetamida, y

N—[(5—cloro—1H—bencimidazol—2—il)metil—N—metil—2—[2—oxo—5—(trifluormetilo)—1,3—benzoxazol—3(2H)— ilacetamida.

9. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 8, que es 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-{[5-(trifluormetil)-1H-bencimidazol-2-ilmetil}acetamida clorhidrato.

10. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 8, que es 2-(5-cloro-4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-{[5-(trifluormetil)-1H-bencimidazol-2-ilmetil}acetamida.

11. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 8, que es N-[(5-bromo-1H-bencimidazol-2-il)metil-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que es un modulador alostérico positivo del receptor de dopamina D1.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que es una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y adicciones a las drogas.

15. El uso del compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y adicciones a las drogas.

16. El uso del compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y adicciones a las drogas.

17. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1 para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y adicciones a las drogas.

18. Un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y adicciones a las drogas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva del compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1.

RESUMEN

Problema. Se proporciona un compuesto que es útil as un receptor de dopamina D1 modulador alostérico positivo (D1 PAM).

Medios para la Solución. Los presentes inventores han estudiado un compuesto que tiene actividad moduladora alostérica positiva de un receptor de dopamina D1 y es útil como principio activo de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, adicciones a las drogas, u otros similares, y de este modo han encontrado que un compuesto de acetamida heterocíclica tiene actividad moduladora alostérica positiva de un receptor de dopamina D1, completando de este modo la presente invención. El compuesto de acetamida heterocíclica de la presente invención tiene actividad moduladora alostérica positiva de un receptor de dopamina D1 y puede usarse como un agente para la prevención y/o el tratamiento de la discapacidad intelectual, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, adicciones a las drogas, u otros similares.

Figura seleccionada. Ninguna

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: reclamos y observaciones a solicitudes de patentes en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la calle 70A No. 4-41, Bogotá, Colombia, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 20

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (\We) **Astellas Pharma Inc.**

domiciled in **5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan**

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: claims or observations on patent applications in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in calle 70A No. 4-41, Bogotá, Colombia, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Tokyo, Japan

this 13th day of July, 2015

Signature

Name Hiroshi MORITA
Title Vice President, Intellectual Property

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned
Ryota SHIRAKI, Shimpei KAWAKAMI, Hiroyuki MORITOMO and Makoto OHMIYA

acting as inventors

of Colombian Patent Appln. No.
Titled:
HETEROCYCLIC ACETAMIDE COMPOUND

with domicile in **c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan**

hereby declare(s) that they (it) assign(s) all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia:
No.
Titled:

to **Astellas Pharma Inc.**

domiciled in **5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan**

The assignor and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 7th day of September of 2015

Signature of Assignor

Ryota SHIRAKI

Shimpei KAWAKAMI

Hiroyuki MORITOMO

MAKOTO OHMIYA
Makoto OHMIYA

Signature of Assignee

Hiroshi MORITA
Vice President, Intellectual Property

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESIÓN

El(los) Suscrito(s)

en calidad de

de la Sol. de Patente en Colombia No.
Titulada:

con domicilio en

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia:
No.
Titulada:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 20

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned
Takahiko TOBE

acting as **inventors**

of Colombian Patent Appln. No.
Titled:
HETEROCYCLIC ACETAMIDE COMPOUND

with domicile in **c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan**

hereby declare(s) that they (it) assign(s) all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia:
No.
Titled:
HETEROCYCLIC ACETAMIDE COMPOUND

to **Astellas Pharma Inc.**

domiciled in **5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan**

The assignor and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 7th day of September of 2015

Signature of Assignor

Takahiko TOBE

Signature of Assignee

Hiroshi MORITA
Vice President, Intellectual Property

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESIÓN

El(los) Suscrito(s)

en calidad de

de la Sol. de Patente en Colombia No.
Titulada:

cor domicilio en

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia:
No.
Titulada:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 20

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

13477 66

66

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 008290

Bogotá D.C., Enero 21 de 2015 - 17:17:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	7820	21/01/2015		82.379.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
8	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	256.000.00
				$256.000.00

==========

SON: **DOSCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-268602- -00000-0000
Fecha 2015-11-10 16:40:20 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 68

1347167

1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 101487

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2015 - 09:50:45

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	714477956	15/09/2015	29.829.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	530.000.00	530.000.00
				$530.000.00

SON: **QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-*-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-268602- -00000-0000

Fecha 2015-11-10 16:40:20 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 68

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-268602- -00000-0000
Fecha: 2015-11-10 16:40:20 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 68

F08 (2009-11-18)