

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 866**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 25/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2014 PCT/JP2014/061007**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14171528**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2014 E 14786115 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2987793**

54 Título: **Compuesto de amida de ácido acético heterocíclico**

30 Prioridad:

**18.04.2013 JP 2013087151**

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

**30.01.2018**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome  
Chuo-kuTokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SHIRAKI, RYOTA;  
TOBE, TAKAHIKO;  
KAWAKAMI, SHIMPEI;  
MORITOMO, HIROYUKI y  
OHMIYA, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 651 866 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuesto de amida de ácido acético heterocíclico

**5 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 prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, las drogadicciones o similares.

**Antecedentes de la técnica**

Los receptores de dopamina son un tipo de receptores acoplados a la proteína G que están presentes en el sistema nervioso central. Los receptores de dopamina se clasifican en la familia de tipo receptor de dopamina D1 y la familia de tipo receptor de dopamina D2. Los receptores de dopamina D1 y D5 en los receptores de dopamina pertenecen a la familia de tipo receptor de dopamina D1. Además, los receptores de dopamina D2, D3 y D4 pertenecen a la familia de tipo receptor de dopamina D2.

Se ha informado que el receptor de dopamina D1 se acopla con Gals, que es una proteína G promotora, activando de este modo una adenilato ciclasa y aumentando la producción de AMPc intracelular para estimular la actividad de una proteína quinasa A y ejercer diversas funciones (Medicinal Research Reviews, 2009, 29(2), pág. 272-294).

Existe un informe que sugiere que en pacientes con esquizofrenia, los receptores de dopamina D1 disminuyen significativamente en una parte del lóbulo frontal llamada corteza prefrontal y que el grado de disminución de los receptores de dopamina D1 se correlaciona con la intensidad de los síntomas negativos de la esquizofrenia o la realización de la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin, que es una prueba de las funciones del lóbulo frontal, y, como resultado, la disminución de los receptores de dopamina D1 en la corteza prefrontal desempeña un papel importante en el deterioro cognitivo o los síntomas negativos de la esquizofrenia (Nature, 1997, Feb 13, 385(6617), pág. 634-636).

Hay informes que sugieren que los agonistas del receptor de dopamina D1 son útiles en modelos de deterioro cognitivo (European Neuropsychopharmacology, 2009, 19(6), pág. 440-450; Psychopharmacology, 2010, 210(3), pág. 407-418; Molecular Pharmacology, 2007, 71(6), pág. 1598-1609).

También hay informes que sugieren que los receptores de dopamina D1 están implicados en los síntomas negativos de la esquizofrenia (The American Journal of Psychiatry, 2002, 159(5), pág. 761-767; Pharmacopsychiatry, 2006, 39(3), pág. 115-116).

En consecuencia, se espera que los agonistas del receptor de dopamina D1 sean un agente para mejorar el deterioro cognitivo o los síntomas negativos de la esquizofrenia mediante la estimulación de los receptores de dopamina D1 en la corteza prefrontal.

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

Además, hay informes de que los agonistas del receptor de dopamina D1 muestran efectividad con los respectivos modelos animales con enfermedad de Huntington (Neurodegenerative Diseases, 2011, 8(4), p.230-239) o drogadicciones (Neuroscience Letters, 2012, 513(2), pág. 214-218).

Además, también hay una sugerencia de la posibilidad de aplicar agonistas del receptor de dopamina D1 al deterioro cognitivo en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Neuropsychologia, 2013, 51(2), pág. 235-266).

En consecuencia, los compuestos que estimulan los receptores de dopamina D1 se consideran prometedores como fármaco para prevenir y/o tratar enfermedades, tales como deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, las drogadicciones o similares.

Hay casos en los que los agonistas del receptor de dopamina D1 también se usan como un antihipertensor periférico (The New Engly Journal of Medicine, 2001,345(21), pág. 1548). Por otra parte, por ejemplo, existe un informe que indica que la dihidrexidina, que es un agonista del receptor de dopamina D1, tiene efectos secundarios que afectan a la presión arterial (Clinical Neuropharmacology, 1998,21(6), pág. 339-343).

Los receptores acoplados a proteínas G se han estudiado como un objetivo importante para el descubrimiento de

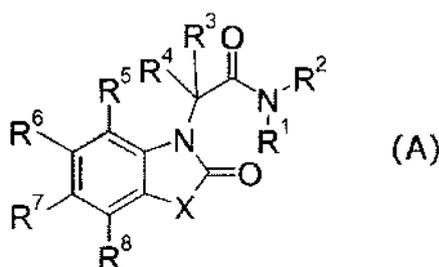
fármacos durante un largo período de tiempo. En los últimos años, se ha descubierto que muchos receptores acoplados a proteína G tienen sitios alostéricos distintos de los sitios de ligandos ortostéricos (ACS Chemical Biology, 2008, 3(9), pág. 530-541). En consecuencia, se ha estudiado activamente el descubrimiento de fármacos que tienen como objetivo un sitio alostérico en un receptor acoplado a proteína G como objetivo para el descubrimiento de fármacos (British Journal of Pharmacology, 2012, 165(6), pág.1659-1669).

Un modulador alostérico positivo (denominado en lo sucesivo PAM en algunos casos) es un compuesto que se une a un sitio distinto de un sitio al que se une un ligando endógeno con respecto a un receptor, mejorando de ese modo la función del receptor. PAM no aumenta la función del receptor en sí mismo, pero aumenta la función del receptor en presencia de un ligando.

Por lo tanto, un receptor de dopamina D1 PAM (en lo sucesivo D1 PAM en algunos casos) tiene una actividad moduladora alostérica positiva del receptor de dopamina D1 se puede usar para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, drogadicciones, y similares y cabe esperar que sean útiles como fármacos con menos efectos secundarios, en comparación con los agonistas del receptor de dopamina D1.

En el documento de patente 1, se informa que un compuesto de la fórmula (A) tiene acción agonista del receptor de la benzodiazepina  $\omega$ 3. En las reivindicaciones, se describe como ansiolítico o antidepresivo. Sin embargo, no existe una divulgación específica del compuesto de la presente invención.

[Quím. 1]

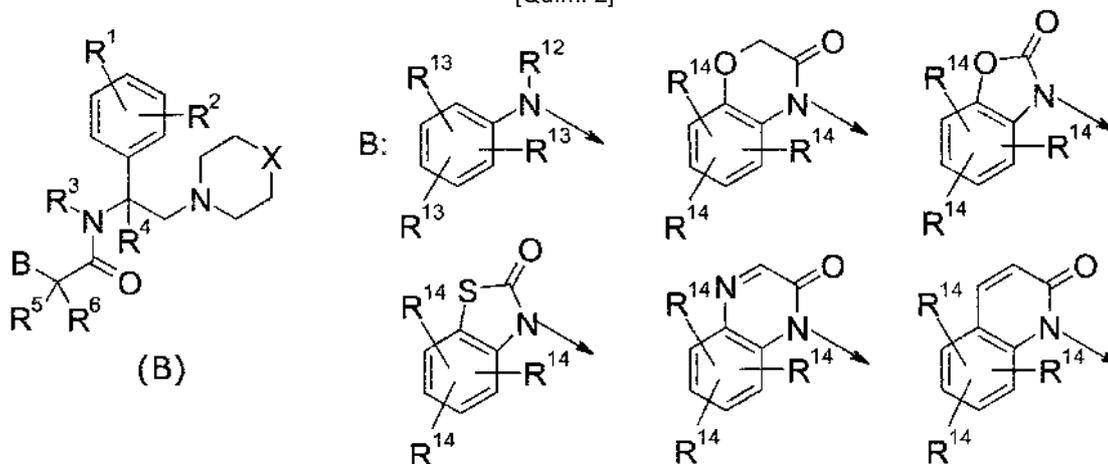


(en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente H, un grupo alquilo que puede estar sustituido, o similares. X representa O, S, NR<sup>10</sup> o CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>. Consulte esta publicación para los otros símbolos.)

En el documento de patente 2, se informa que un compuesto de la fórmula (B) exhibe una acción agonista e inhibidora de la urotensina II, y es útil en la insuficiencia cardíaca congestiva o similares.

30

[Quím. 2]

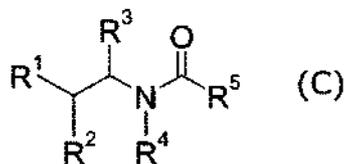


(Consulte esta publicación para los símbolos en la fórmula.)

35

En el documento de patente 3, se informa que un compuesto de la fórmula (B) exhibe una acción agonista e inhibidora del cannabinoide 1 y es útil como agente funcional central o similar.

[Quím. 3]

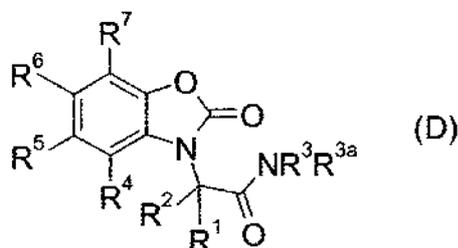


5 (en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo o similares. Consulte esta publicación para los otros símbolos.)

En el documento de patente 4, se informa que un compuesto de fórmula (D) es útil para tratar y/o prevenir el trastorno de movimiento y/o las fluctuaciones de movimiento.

10

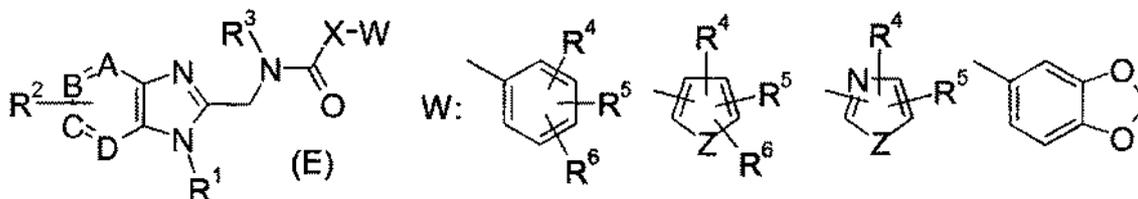
[Quím. 4]



(en el que R<sup>3</sup> y R<sup>3a</sup> son cada uno H o alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido. Consulte esta publicación para los otros símbolos.)

15 En el documento de patente 5, se informa que un compuesto de fórmula (E) es útil para tratar y/o prevenir la ansiedad, la depresión, el deterioro cognitivo o similares, como modulador del GABA<sub>A</sub>.

[Quím. 5]



20

(en el que A, B, C y D representan N o CH. X es un enlace, CH<sub>2</sub> o CHCH. R<sup>1</sup> es Ph, alquilo C<sub>1-6</sub> o similares. Consulte esta publicación para los otros símbolos.)

### Técnica anterior

25

### Documento de patente

[Documento de Patente 1] WO 2005/080334

[Documento de Patente 2] WO 2008/011551

30

[Documento de Patente 3] WO 03/077847

[Documento de Patente 4] WO 2005/118561

[Documento de Patente 5] WO 00/59905

### Divulgación de la invención

35

Problemas que deben resolverse por la invención

Un compuesto que es útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar deterioro cognitivo, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y drogadicciones.

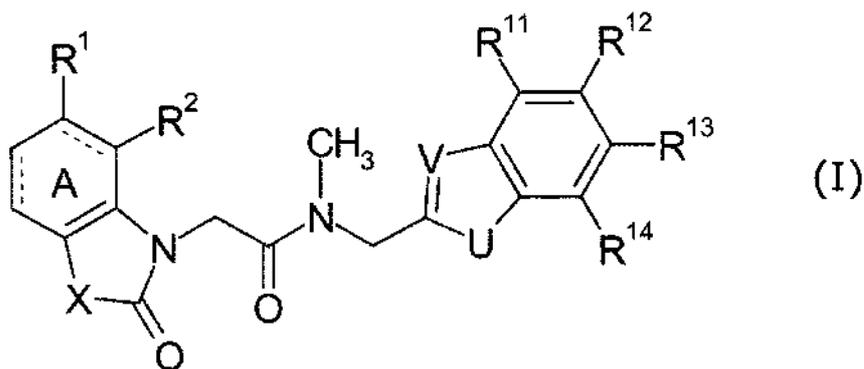
40

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado amplios estudios sobre un compuesto que tiene una actividad moduladora alostérica positiva sobre un receptor de dopamina D1 y, como resultado, han descubierto que el compuesto de acetamida heterocíclica de la presente invención tiene una actividad moduladora alostérica positiva sobre un receptor de dopamina D1, completando de esta forma la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal de la misma y un excipiente.

[Quím. 6]



(en la que

- el anillo A es un anillo de benceno,
- R<sup>1</sup> es alquilo inferior, halógeno, halo-alquilo inferior o -O-halo-alquilo inferior,
- R<sup>2</sup> es H o halógeno,
- R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes entre sí y son H, alquilo inferior, halógeno, halo-alquilo inferior, cicloalquilo, -O-alquilo inferior, o -O-halo-alquilo inferior,
- U es NR<sup>15</sup> u O,
- V es CH o N,
- cuando U es O, V es N,
- R<sup>15</sup> es H, alquilo inferior o alquilenol inferior-OH, y
- X es O).

Además, a menos que se describa específicamente lo contrario, cuando los símbolos en una fórmula en la presente memoria también se usan en otras fórmulas, los mismos símbolos denotan los mismos significados.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y drogadicciones, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la dicha composición farmacéutica incluye un agente para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y las drogadicciones, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención se refiere a:

- (1) uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y las drogadicciones;
- (2) uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y las drogadicciones;
- (3) un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y las drogadicciones; y
- (4) un procedimiento para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y las drogadicciones, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

En este sentido, el "sujeto" se refiere a un ser humano u otro animal que necesite tal prevención o tratamiento, y, en

una determinada realización, un ser humano que necesite tal prevención o tratamiento.

### Efectos de la invención

- 5 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad moduladora alostérica positiva del receptor de dopamina D1 y se puede usar como agente para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, las drogadicciones o similares.

### 10 Realizaciones para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con detalle. En la definición de la presente memoria, "alquilo" y "alquilenos" significan cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas.

- 15 El "alquilo inferior" es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo en el presente documento también denominado C<sub>1-6</sub>), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o similares; en otra realización, alquilo C<sub>1-4</sub>; en aún otra realización, metilo o etilo; y en aún otra realización más, metilo.

- 20 El "alquilenos inferior" es alquilenos C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 2,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno, o similares; en otra realización, alquilenos C<sub>1-4</sub>; en aún otra realización, etileno o 2,2-dimetiletileno; y en aún otra realización más, etileno.

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

El "halo-alquilo inferior" es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de halógeno; en otra realización, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno; y en aún otra realización, CF<sub>3</sub>.

- 30 El "cicloalquilo" es un grupo de anillo de hidrocarburo C<sub>3-10</sub> saturado, que puede llevar un puente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, o similares; en otra realización, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y en aún otra realización, ciclopropilo.

A continuación se muestran realizaciones de la presente invención.

- 35 (1) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), R<sup>1</sup> es halógeno, halo-alquilo inferior u -O-halo-alquilo inferior; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es halógeno o halo-alquilo inferior; en aún otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es halógeno; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es Cl; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es halo-alquilo inferior; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub>; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es OCF<sub>3</sub>.

- 40 (2) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), R<sup>2</sup> es H o F; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>2</sup> es H; en aún otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>2</sup> es halógeno; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>2</sup> es F.

- 45 (3) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno, halo-alquilo inferior, cicloalquilo u -O-halo-alquilo inferior; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno o halo-alquilo inferior; en aún otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes entre sí y son H o halo-alquilo inferior; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>12</sup> es halógeno o halo-alquilo inferior y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>12</sup> es halo-alquilo inferior y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>12</sup> es halógeno y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>12</sup> es halógeno o CF<sub>3</sub>, y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H; y en aún otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>12</sup> es CF<sub>3</sub>, y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H.

- 50 (1) (4) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), U es NR<sup>15</sup> y V es N.

- 55 (5) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), R<sup>15</sup> es H o -alquilenos inferior-OH; en otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>15</sup> es H; y en aún otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R<sup>15</sup> es alquilo inferior-OH.

- 60 (6) El compuesto o una sal del mismo, incluyendo una combinación de dos o más de los grupos descritos en (1) a (5) en la fórmula (I).

Ejemplos del compuesto que es una combinación de realizaciones en (6) incluyen los siguientes.

- 5 (7) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), R<sup>1</sup> es halógeno, halo-alquilo inferior o -O-halo-alquilo inferior, y R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son todos iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno, halo-alquilo inferior, cicloalquilo u -O-halo-alquilo inferior.
- (8) El compuesto o una sal del mismo en (7), en el que R<sup>15</sup> es H o -alquileo inferior-OH.
- (9) El compuesto o una sal del mismo en (8), en el que R<sup>1</sup> es halógeno o halo-alquilo inferior.
- 10 (10) El compuesto o una sal del mismo en (9), en el que R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno o halo-alquilo inferior.
- (11) El compuesto o una sal del mismo en (10), en el que R<sup>12</sup> es halógeno o halo-alquilo inferior, y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H.
- (12) El compuesto o una sal del mismo en (10), en el que R<sup>12</sup> es halo-alquilo inferior, y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H.
- (13) El compuesto o una sal del mismo en (10), en el que R<sup>12</sup> es halógeno, y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H.
- 15 (14) El compuesto o una sal del mismo en (10), en el que R<sup>12</sup> es halógeno o CF<sub>3</sub>, y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H.
- (15) El compuesto o una sal del mismo en (10), en el que R<sup>12</sup> es CF<sub>3</sub>, y R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H.
- (16) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), R<sup>1</sup> es halógeno, R<sup>2</sup> es H, R<sup>12</sup> es halo-alquilo inferior, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H, U es NR<sup>15</sup>, V es N, y R<sup>15</sup> es H.
- (17) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), R<sup>1</sup> es halógeno, R<sup>2</sup> es halógeno, R<sup>12</sup> es halo-alquilo inferior, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H, U es NR<sup>15</sup> V es N, y R<sup>15</sup> es H.
- 20 (18) El compuesto o una sal del mismo, en el que en la fórmula (I), R<sup>1</sup> es halógeno, R<sup>2</sup> es H, R<sup>12</sup> es halógeno, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H, U es NR<sup>15</sup>, V es N, y R<sup>15</sup> es H.

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

- 25 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-[[5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]acetamida, N-[[5-cloro-1H-benzoimidazol-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-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]acetamida,
- 30 N-[[5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il]metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida, o N-[[5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il]metil]-N-metil-2-[2-oxo-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetamida.

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

- 35 clorhidrato de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-[[5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]acetamida, 2-(5-cloro-4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-[[5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]acetamida, o
- 40 N-[[5-bromo-1H-benzoimidazol-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 forma de tautómeros, isómeros geométricos dependiendo de las clases de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describirá solo en una forma de isómero, aunque la presente invención incluye cualquier otro isómero, formas aislados de los isómeros o una mezcla de los mismos.

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

Además, la presente invención también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares, a través de solvolisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5,2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Volumen 7, Molecular Design, 163-198.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes, y dichas sales se incluyen en la presente invención, siempre y cuando sean sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición de 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 ditoluoltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, el magnesio, calcio y aluminio, o bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina,

etanolamina, lisina y ornitina, sales con varios aminoácidos, tales como acetilileucina, y derivados de aminoácidos, así como sales de amonio.

5 Además, la presente invención también incluye varios hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con varios isótopos radiactivos o no radiactivos.

10 La "actividad moduladora alostérica positiva" significa una actividad que aumenta la función del receptor mediante la unión a un sitio distinto de un sitio al que se une un ligando endógeno con respecto a un receptor.

10 El "modulador alostérico positivo" significa un compuesto que tiene una actividad moduladora alostérica positiva. Por ejemplo, en el ejemplo de prueba 1, significa un compuesto que desplaza una curva de respuesta a la dosis de dopamina a la izquierda.

15 PAM no aumenta la función del receptor en sí mismo, pero aumenta la función del receptor en presencia de un ligando.

20 Además, las enfermedades en la presente memoria descriptiva se nombran con referencia a "ICD10" que es la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-5) de trastornos mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), y/o la Sociedad Neurológica Japonesa: Guías.

25 La "esquizofrenia" es una enfermedad que se caracteriza por deterioro de diversas funciones mentales, tales como la cognición, la emoción, la motivación, el comportamiento y la conciencia del yo. Los síntomas de la misma se clasifican en síntomas positivos, síntomas negativos y deterioros cognitivos. Los síntomas positivos son, por ejemplo, síntomas tales como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son, por ejemplo, aislamiento social o aplanamiento emocional. Los deterioros cognitivos son, por ejemplo, trastorno formal del pensamiento o disfunción de la memoria de trabajo.

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

(Procedimientos de preparación)

35 El compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo se pueden preparar usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes del mismo y aplicando varios procedimientos de síntesis conocidos. Durante la preparación, la sustitución del grupo funcional relevante por un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional relevante) en la etapa de los materiales de partida o los intermedios puede ser eficaz dependiendo del tipo del grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de procedimiento, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

45 Además, los profármacos del compuesto de fórmula (I) se pueden preparar introduciendo un grupo específico en la etapa de un material de partida a un intermedio o llevando a cabo la reacción usando el compuesto de fórmula (I) obtenido, al igual que en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia, tales como esterificación ordinaria, amidación, deshidratación y similares.

50 A continuación, se describirán procedimientos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada proceso de producción se puede llevar a cabo de acuerdo haciendo referencia a las referencias citadas en la presente descripción. Además, los procedimientos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos como se muestran a continuación.

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

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

65 nBuLi = n-butilitio, CDI = 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol), DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMAP = N,N-dimetil-4-aminopiridina, DMSO = dimetilsulfóxido, DPPA = difenilfosforil azida, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio, HOBt = 1-hidroxibenzotriazol, KOtBu = terc-butóxido potásico, NMM = N-metil morfolina, NMP = N-metil-2-pirrolidona, Pd/C = carbono soportado en paladio, TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, WSC.HCl

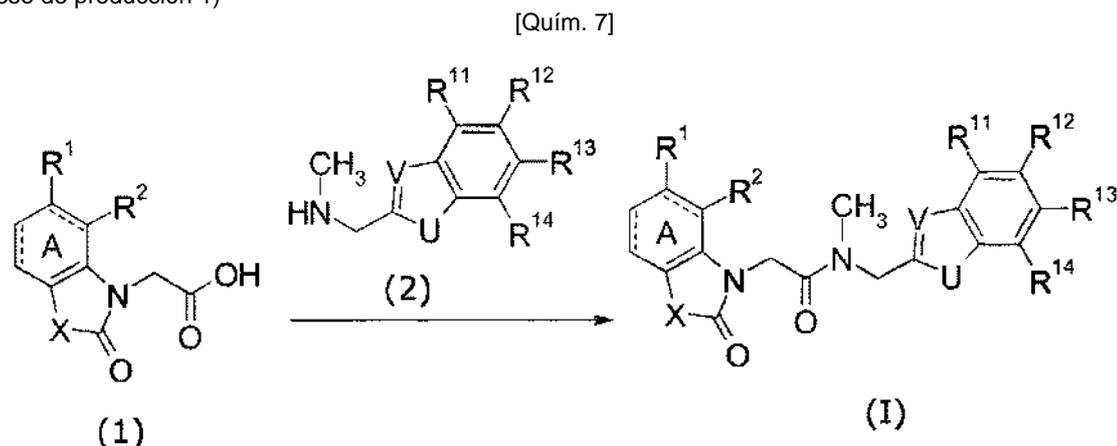
= clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida.

salmuera = una solución de NaCl acuoso saturado, MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnesio anhidro, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> = sulfato sódico anhidro.

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

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

(Proceso de producción 1)

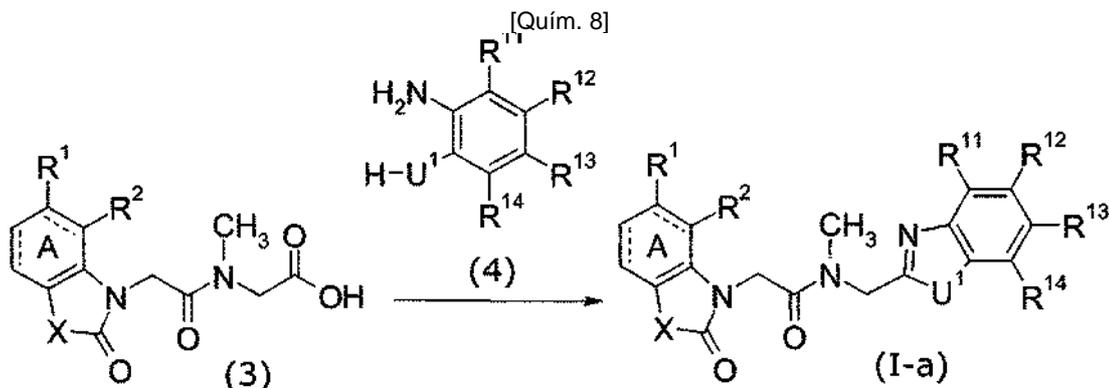


15 El compuesto de la fórmula (I) se puede preparar mediante la amidación de un compuesto (1) y un compuesto (2).

En la presente reacción, el compuesto (1) y el compuesto (2) se usan en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad en exceso y una mezcla de los mismos se agita en un intervalo desde enfriamiento a calentamiento, preferentemente a una temperatura de -20 °C a 60 °C, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. El disolvente no está particularmente limitado, pero ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno o similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano o similares, éteres tales como THF o similares, DMF, NMP, DMSO, EtOAc, MeCN o agua, y una mezcla de los mismos. Ejemplos de agentes de condensación incluyen, pero sin limitación, WSC.HCl, DCC, CDI, DPPA y POCl<sub>3</sub>. Puede ser preferible que la reacción use un aditivo (por ejemplo, HOBT) en algunos casos. En algunos casos es ventajoso para un progreso suave de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, NMM o similares, o bases inorgánicas tales como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH o similares.

30 Además, también es posible usar un procedimiento en el que el compuesto (1) se convierte en un derivado reactivo del mismo y luego se hace reaccionar con el compuesto (2). Los ejemplos del derivado reactivo de ácido carboxílico incluyen haluros de ácido obtenidos mediante la reacción con un agente de halogenación tal como POCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub> y (COCl)<sub>2</sub> o similares, anhídridos de ácido mixto obtenidos mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo o similares, y ésteres activos obtenidos por condensación con HOBT o similares. Una base, tal como DMAP o similar, se puede usar como aditivo. La reacción de estos derivados reactivos con el compuesto (2) puede llevarse a cabo en un intervalo desde enfriamiento a calentamiento, y, preferentemente, de -78 °C a 60 °C, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres o similares. Además, ejemplos de las referencias incluyen "Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler y W. Karo, Segunda edición, Volumen 1, Academic Press Inc., 1991, o The Chemical Society of Japan, "Courses en Experimental Chemistry 5ª edición (Vol. 16)", Maruzen, 2005.

(Proceso de producción 2)



5

(en el que U<sup>1</sup> representa NH u O, lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

El compuesto de la fórmula (I-a) se puede preparar mediante la amidación de un compuesto (3) y un compuesto (4), seguido de una reacción de ciclación. La condición de reacción para la amidación es la misma que en el Proceso de producción 1. La reacción de ciclación puede llevarse a cabo mediante agitación con calentamiento en un disolvente, tal como hidrocarburos aromáticos o sin un disolvente, en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico o similares.

10

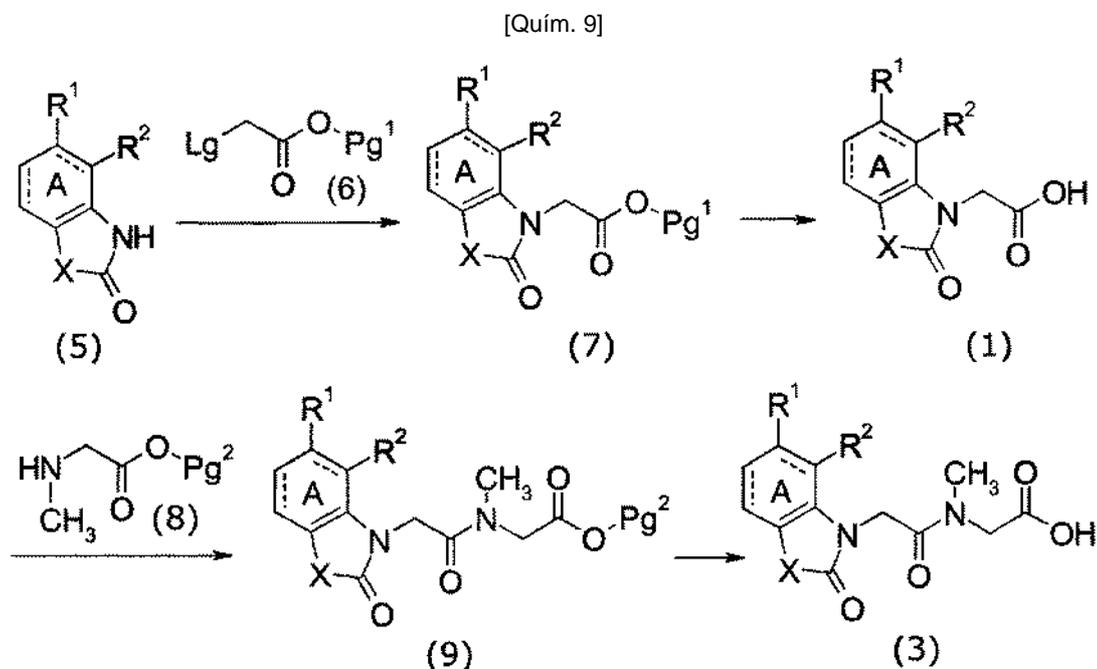
(Preparación del compuesto de partida)

15

En los procedimientos de preparación anteriores, puede prepararse un compuesto de partida usando, por ejemplo, los procedimientos como sigue a continuación, los procedimientos descritos en los Ejemplos de preparación como se describe más adelante, procedimientos conocidos o procedimientos modificados de los mismos.

20

(Síntesis del material de partida 1)



25 (en el que Lg representa un grupo saliente, Pg<sup>1</sup> y Pg<sup>2</sup> representar un grupo protector, y lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

El compuesto (3) puede prepararse usando un compuesto (5) como material de partida.

30 El compuesto (7) puede prepararse a partir del compuesto (5) y el compuesto (6). Ejemplos del grupo saliente incluyen halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y similares. Los ejemplos del grupo

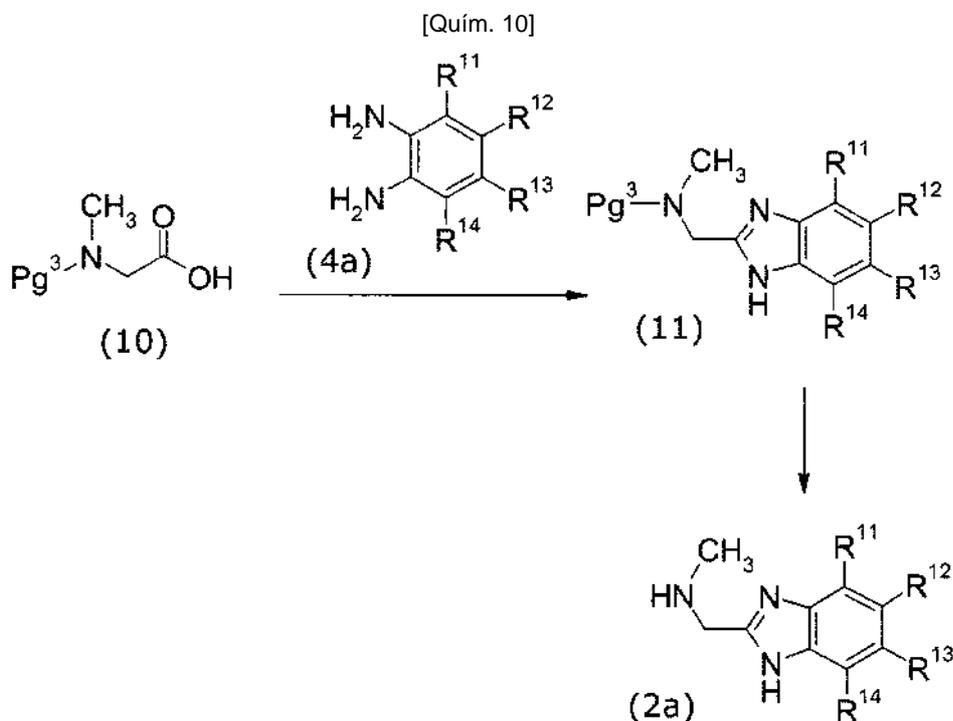
protector incluyen un grupo Me, un grupo Et, un grupo tBu y similares. En la presente reacción, el compuesto (5) y el compuesto (6) se usan en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad en exceso y una mezcla de los mismos se agita en un intervalo desde enfriamiento a calentamiento a reflujo, preferentemente a una temperatura de 0 °C a 80 °C, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. El disolvente no está particularmente limitado, pero ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno o similares, éteres tales como THF o similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano o similares, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN y acetona, y una mezcla de los mismos. Ejemplos de bases incluyen bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, DBU, nBuLi o similares, y bases inorgánicas tales como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, KOtBu o similares. Puede ser ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetra-n-butilamonio.

El compuesto (1) se puede preparar sometiendo al compuesto (7) a desprotección. La desprotección se puede llevar a cabo con referencia a, por ejemplo, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª Edición, 2006.

Un compuesto (9) puede prepararse mediante amidación del compuesto (1) y un compuesto (8). Para esta reacción, se puede usar la misma condición que en el Proceso de Producción 1.

El compuesto (3) se puede preparar sometiendo al compuesto (9) a desprotección.

(Síntesis del material de partida 2)



(en el que Pg<sup>3</sup> representa un grupo protector, y lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

El compuesto (2a) puede prepararse usando un compuesto (10) como material de partida.

El compuesto (11) se puede preparar mediante la amidación del compuesto (10) y un compuesto (4a), seguido de una reacción de ciclación. La condición de reacción para la amidación es la misma que en el Proceso de producción 1.

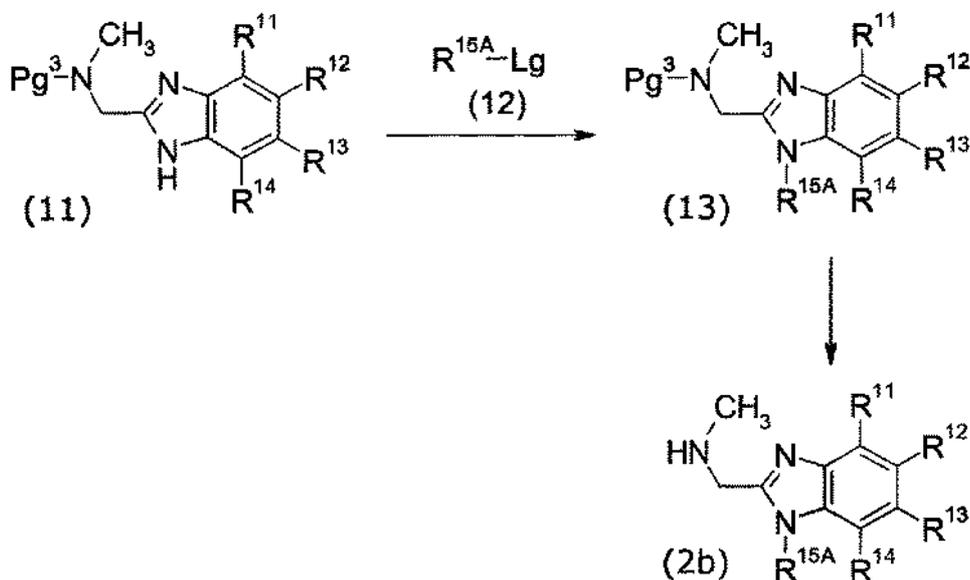
Para la reacción de ciclación, el producto puede prepararse mediante agitación a 50 °C a 90 °C durante de 1 hora a 5 días, usando un ácido, tal como ácido acético o similares como disolvente. Los ejemplos del grupo protector incluyen cualquier grupo con el que el compuesto (11) o el compuesto (2a) no se escinde en sí mismo ni en las condiciones de reacción anteriores, y no están particularmente limitados. Sin embargo, ejemplos de los mismos incluyen un grupo Boc y similares.

El compuesto (2a) se puede preparar sometiendo al compuesto (11) a desprotección.

40

(Síntesis del material de partida 3)

[Quím. 11]



5

(en el que R<sup>15A</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> o alquileno -C<sub>1-6</sub> -OPg<sup>4</sup>, y Pg<sup>4</sup> representa un grupo protector).

Un compuesto (2b) puede prepararse usando un compuesto (11) como material de partida.

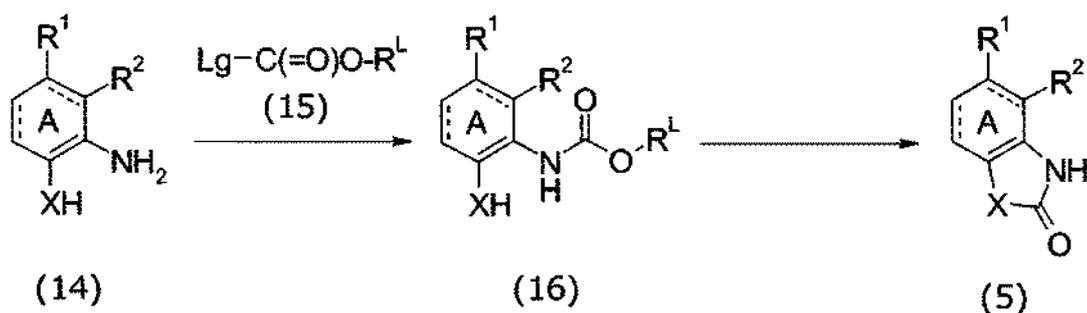
10 Un compuesto (13) puede prepararse a partir del compuesto (11) y el compuesto (12). El procedimiento de preparación es la alquilación y se puede llevar a cabo de la misma manera que en el procedimiento de preparación para el compuesto (7) a partir del compuesto (5) y el compuesto (6) en la Síntesis de material de partida 1.

El compuesto (2b) se puede preparar sometiendo al compuesto (13) a desprotección.

15

(Síntesis del material de partida 4)

[Quím. 12]



20

(en el que R<sup>L</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.)

El compuesto (5) puede prepararse usando un compuesto (14) como material de partida.

25 Un compuesto (16) puede prepararse mediante carbamación del compuesto (14) y un compuesto (15). En la presente reacción, el compuesto (14) se agita con el compuesto (15) a temperatura ambiente, en un intervalo de temperatura ambiente a calentamiento, o calentando a reflujo durante de 0,1 horas a 10 horas, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como diclorometano o similares, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina, NMM o similares.

30

El compuesto (5) se puede preparar sometiendo al compuesto (16) a reacción de ciclación. En la presente reacción, el compuesto (16) se agita a 50 °C to 150 °C, normalmente durante de 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como DMF o similares, en presencia de una base inorgánica, tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH

o similares.

Los compuestos de la fórmula (I) se aíslan y se purifican como compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o polimorfos de cristal polimórfico de los mismos. Las sales del compuesto de fórmula (I) se pueden preparar mediante reacciones de formación de sales convencionales.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas ordinarias, tales como extracción, cristalización fraccionada y cromatografía fraccionada, y similares.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en algunos casos como isómeros ópticos basados en el carbono asimétrico, dependiendo del tipo de sustituyente. Se pueden preparar diversos isómeros en la presente invención seleccionando los compuestos de partida apropiados o mediante separación usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un procedimiento de resolución óptica general para productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similar, y otros), y además, los isómeros también se pueden preparar a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) se confirmó mediante las pruebas mostradas más adelante.

(Símbolos abreviados)

En los ejemplos de prueba en la presente memoria descriptiva, en algunos casos se pueden usar las siguientes abreviaturas.

ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo, células CHO = células de ovario de hámster chino, FBS= suero bovino fetal, IBMX = 3-isobutil-1-metilxantina, MTX = metotrexato,  $\alpha$ MEM = medio esencial mínimo de Eagle modificado alfa que no contiene ribonucleótidos y contiene L-alanilo y L-glutamina, NMDA = ácido N-metil-D-aspartico

(Materiales)

La composición de un tampón utilizado en el Ejemplo de prueba 1 es la siguiente.

Tampón para ensayo =  $\alpha$ MEM que contiene IBMIB 1  $\mu$ M.

Tampón para dilución =  $\alpha$ MEM que contiene IBMX 1  $\mu$ M de 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 relación del desplazamiento hacia la izquierda en una curva dosis-respuesta de dopamina.

El desplazamiento hacia la izquierda significa que una curva dosis-respuesta de dopamina, en la que el logaritmo de una dosis está en el eje horizontal (eje X) y una respuesta (concentración de AMPc en esta prueba) está en el eje vertical (eje Y), se desplaza en paralelo en la dirección negativa del eje X mediante la administración de un modulador alostérico positivo.

(Construcción de células que expresan establemente el receptor de dopamina D1 en humanos)

Las secuencias codificantes de un receptor de dopamina D1 en un ser humano (número de acceso: NM\_000794.3) se amplificaron mediante PCR y se subclonaron en un vector pEF-BOS. La construcción resultante se transfectó a células CHO (-dhfr) (n.º ATCC: CRL-9096) usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen Inc.). Los clones transfectados de forma estable se obtuvieron mediante selección usando MTX 100 nM. Los clones celulares obtenidos se mantuvieron en  $\alpha$ MEM que contenía 10 % de FBS, 1 mg/ml de penicilina y 1 U/estreptomicina.

(Procedimiento de prueba)

(1) Curva de dosis-respuesta de dopamina usando el compuesto de la presente invención

La curva de dosis-respuesta de la dopamina usando el fármaco de prueba se realizó sobre la base de los siguientes experimentos.

Un tampón para el ensayo de un fármaco de prueba se diluyó en serie (concentraciones de 0,48  $\mu$ M a 40  $\mu$ M, diluciones por 3 veces). Las soluciones diluidas en serie del fármaco de prueba se dispensaron en cada porción de

2,5 µl a placas negras de 384 pocillos (Becton Dickinson, Inc.).

Se sembraron células CHO que expresan de forma estable un receptor de dopamina D1 de un ser humano en cada porción de 5 µl en cada pocillo a una densidad de 5000 células/pocillo, se centrifugaron en una centrifuga para una placa (05PR-22, Hitachi Co., Ltd., 800 rpm), y después se dejaron reposar durante 10 minutos.

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

La placa se agitó usando 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 por 3 veces).

El AMPc se cuantificó usando un kit AMPc femto 2 (Sceti Medical Labo K. K.) por el procedimiento descrito en los materiales adjuntos en el kit. Se añadió una solución de kit de AMPc-d2 y un kit reactivo de solución anti AMPc-criptato en cada porción de 5 µl a cada pocillo de la placa descrita anteriormente, y se detuvo la reacción. 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) usando un lector de placas (2103 Multilabel Reader (marca registrada EnVision), PerkinElmer, Inc.).

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

(2) Curva de dosis-respuesta de dopamina

La curva de dosis-respuesta de dopamina se extrajo sobre la base del experimento llevado a cabo de la misma manera que en (1) sin la adición de un fármaco de prueba.

(Análisis de datos)

Como resultado de la prueba, se descubrió que la curva de dosis-respuesta (1) de la dopamina con la adición del compuesto de la presente invención tenía un desplazamiento hacia la izquierda con respecto a la curva de dosis-respuesta (2) de la dopamina. La curva de dosis-respuesta (1) de la dopamina tenía una relación incrementada del desplazamiento hacia la izquierda cuando se incrementó la concentración del compuesto de la presente invención.

Además, en el caso en el que la dosis de dopamina era 0, no se mostró una acción agonista incluso cuando se añadió el compuesto de la presente invención.

En consecuencia, se descubrió 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 mediante la multiplicación por 2 de  $CE_{50}$ .

En la presente memoria descriptiva, "multiplicación por 2 de  $CE_{50}$ " es las concentraciones del fármaco prueba que multiplicaron por dos la  $CE_{50}$  en la curva de dosis-respuesta (2) de la dopamina.

A partir de la curva de dosis-respuesta (1) de la dopamina en presencia del fármaco de prueba en cada concentración, se obtuvo la  $CE_{50}$  a la concentración del fármaco de prueba. A partir de la correlación entre la concentración del fármaco de prueba y la  $CE_{50}$ , la multiplicación por dos de la  $CE_{50}$  se calculó mediante extrapolación mediante una función lineal (línea recta).

Además, el valor de la  $CE_{50}$  se calculó a partir de las curvas DE dosis-respuesta (1) y (2) de la dopamina, utilizando un análisis de regresión no lineal.

Por ejemplo, en el caso en que la  $CE_{50}$  en la curva de dosis-respuesta (2) de la dopamina fue de 0,064 µM, la concentración de fármaco de prueba a la que la  $CE_{50}$  extrapolada de una función lineal de la  $CE_{50}$  en la curva de dosis-respuesta (1) de la dopamina en presencia del fármaco de prueba en cada concentración y las concentraciones del fármaco de prueba fueron de 0,032 µM como la multiplicación por dos de la  $CE_{50}$ .

Los resultados de algunos ejemplos de compuestos representativos en la presente invención se muestran en la Tabla 1. En la Tabla, Ej representa el número de compuesto de ejemplo y el dato 1 representa un índice activo como se ha definido anteriormente (multiplicación por dos de la  $CE_{50}$ , µM).

[Tabla 1]

Ej	Dato 1	Ej	Dato 1	Ej	Dato 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 y prueba del laberinto Y: Efecto de mejora sobre el deterioro cognitivo

- 5 El efecto de mejora del compuesto de la presente invención sobre el deterioro cognitivo se evaluó usando una prueba del laberinto en Y que es un sistema experimental del comportamiento de alternancia.

(Dispositivo de experimento)

- 10 Como un laberinto en Y, se usó un laberinto en el que tres pistas con una longitud de un brazo de 40 cm, una altura de una pared de 13 cm, un ancho de un fondo de 3 cm y un ancho de una parte superior de 10 cm cada uno están unidas en forma de una U a un grado de 120.

(Procedimiento de prueba)

- 15 Se administró un fármaco de prueba por vía oral una vez a ratones macho ddY de 5 a 6 semanas de edad (n = 8) una hora antes de que comenzara la prueba de laberinto Y, y además, MK-801 (Sigma Co.), que es un antagonista del receptor de NMDA que causa un deterioro cognitivo, se había administrado por vía intraperitoneal a una dosis de 0,15 mg/kg 20 minutos antes de que comenzara la prueba de laberinto en Y.

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

- 25 Para los ratones en el grupo de control de MK-801, se usó un vehículo (metilcelulosa al 0,5 %) en lugar del fármaco de prueba.

- 30 Se dejó que los ratones descritos anteriormente exploraran libremente durante 8 minutos después de colocarlos en un extremo de una pista en el laberinto en Y y se registraron la pista y la secuencia en la que entraron los ratones. Se contó el número de veces que los ratones entraron dentro del tiempo de medición y se tomó como un número total de entrada. Entre estos, una combinación en la que los ratones entraron sucesivamente en tres pistas diferentes (por ejemplo, cuando se tomaron tres brazos como a, b y c, respectivamente, un caso en el que el orden del brazo que entró fue "abccbacab" se contó como 4, incluida la superposición) se consideró como un número de comportamiento de alternancia espontáneo. La tasa de comportamiento de alternancia espontánea se calculó mediante el siguiente cálculo y se utilizó como índice para un comportamiento de alternancia espontánea:

- 35 
$$\text{Tasa de comportamiento de alternancia espontánea} = \frac{\text{número de comportamiento de alternancia espontánea}}{(\text{número total de entradas} - 2) \times 100}$$

Un valor de índice más alto indica el mantenimiento de la memoria a corto plazo.

- 40 (Análisis de datos)

Los valores medidos se expresaron en valores promedio  $\pm$  errores estándar para cada grupo. Se realizó un ensayo de diferencia significativa entre el grupo control y el grupo control MK-801 mediante una prueba t de Student. Además, se realizó un ensayo de diferencia significativa entre el grupo al que se administró el fármaco de prueba y el grupo control MK-801 mediante un ensayo de comparación múltiple de tipo Dunnett y se determinó un efecto de mejora del fármaco de prueba para el trastorno de aprendizaje. Con  $P < 0,05$  en cada ensayo, se determinó que hay una diferencia significativa.

- 50 Los resultados de que algunos ejemplos de compuestos representativos en la presente invención mejoraban el comportamiento de alternancia espontánea se muestran en la Tabla siguiente. En la Tabla, Ej representa un número de compuesto de ejemplo. Datos 2 representa una concentración eficaz.

[Tabla 2]

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

5 Como se ve a partir de los resultados de las pruebas anteriores, el compuesto de la presente invención puede usarse para, por ejemplo, prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y las drogadicciones.

10 Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más tipos de compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo se pueden preparar usando excipientes que se usan habitualmente en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, vehículos para preparación farmacéutica y similares de acuerdo a los procedimientos generalmente utilizados.

15 La administración puede lograrse mediante administración oral en comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares o administración parenteral, tal como inyecciones tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, soluciones transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, soluciones transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.

20 Las composiciones sólidas para administración oral se usan en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En tales composiciones sólidas, se mezclan uno o más principios activos con al menos un excipiente inactivo. En un procedimiento convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes disgregantes, estabilizantes o agentes auxiliares de la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o píldoras pueden estar recubiertas con azúcar o películas de sustancias solubles en el estómago o entéricas.

25 Las composiciones líquidas para administración oral comprende emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables, o similares, y también comprende diluyentes inertes de uso habitual, por ejemplo, agua purificada o etanol (EtOH). Además del diluyente inerte, las composiciones líquidas también pueden contener agentes auxiliares, tales como agentes auxiliares de la solubilización, agentes humectantes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, aromas o antisépticos.

30 Las inyecciones para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Los ejemplos de disolventes no acuosos incluyen alcoholes, tales como etanol. Tales composiciones pueden contener adicionalmente agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de dispersión, estabilizantes o agentes auxiliares de la solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, mezclas de bactericida o irradiación. Además, estos también pueden usarse mediante la preparación de composiciones sólidas estériles y la disolución o suspensión en agua estéril o disolventes estériles para inyección antes de su uso.

40 Los agentes para uso externo incluyen pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, cataplasmas, pulverizadores, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. Los agentes contienen bases para pomadas de uso general, bases para lociones, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares.

45 Como agentes transmucosales tales como inhaladores, agentes transnasales y similares, se usan aquellos en forma de un estado sólido, líquido o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, excipientes conocidos, y también agentes de ajuste del pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizantes, agentes espesantes o similares se pueden añadir adecuadamente. Para su administración, se pueden utilizar dispositivos adecuados para la inhalación o soplado. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, usando un dispositivo o nebulizador conocido, tal como un dispositivo de administración medida y similares. Los inhaladores de polvo seco o similares pueden ser para uso de administración única o múltiple, y se puede usar polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Como alternativa, estos pueden ser aerosoles presurizados que usan agentes de eyección apropiados, por ejemplo, un gas adecuado, tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono y similares.

50 Para administración oral, la dosis diaria es generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 30 mg/kg y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosal a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Las dosis se determinan apropiadamente 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 de dosificación, los sitios de administración o los tipos de excipientes y aditivos, a composición farmacéutica de la presente invención contiene de 0,01 a 100 % en peso, y en una determinada realización, de 0,01 a 50 % en peso de uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, como ingrediente activo.

5 El compuesto de fórmula (I) se puede utilizar en combinación con diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades en las que se considera que el compuesto de fórmula (I) es eficaz, como se ha descrito anteriormente. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente o por separado y de manera  
10 continua o con un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones para administrar simultáneamente pueden ser una mezcla, o prepararse individualmente

[Ejemplo]

15 A continuación, los procedimientos de preparación para el compuesto de fórmula (I) se describirán con más detalle con referencia a los ejemplos. La presente invención no está limitada a los compuestos descritos en los ejemplos, como se describe más adelante. Además, los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de preparación. Además, el procedimiento de preparación para el compuesto de fórmula (I) no está limitado a los procedimientos de preparación en los Ejemplos específicos mostrados a continuación, y el compuesto  
20 de fórmula (I) también se puede preparar usando una combinación de los procedimientos de preparación o un procedimiento aparente para un experto en la materia.

Además, las siguientes abreviaturas se pueden usar en algunos casos en los siguientes Ejemplos, Ejemplos de preparación y Tablas.

25 EjP: N.º de ejemplo de preparación, Ej: N.º de ejemplo, Syn: N.º de ejemplo preparado mediante el mismo procedimiento, PSyn: N.º de ejemplo de preparación preparado mediante el mismo procedimiento, Estr: Fórmula estructural, DAT: Datos fisicoquímicos, APCI+: valores m/z en APCI-MS (que representan (M+H)<sup>+</sup> a menos que se especifique otra cosa), APCI/IEN+: valores m/z en APCI/ESI-MS (que representan (M+H)<sup>+</sup> a menos que se  
30 especifique otra cosa), EI+: valores m/z en EI-MS (que representan (M)<sup>+</sup> a menos que se especifique otra cosa), ESI+: valores m/z en ESI-MS (que representan (M+H)<sup>+</sup> a menos que se especifique otra cosa), ESI-: valores m/z en ESI-MS (que representan (M+H)<sup>-</sup> a menos que se especifique otra cosa), FAB+: valores m/z en ESI-MS (que representan (M+H)<sup>+</sup> a menos que se especifique otra cosa), RMN 1: δ (ppm) en RMN de <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub>.

35 Por ejemplo, una descripción de "3 + 4" en Syn indica que la preparación se realiza por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 y posteriormente se prepara por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 usando el producto del Ejemplo 3 como material de partida. Por ejemplo, en las Tablas siguientes, hay una descripción de PSyn24 + 1 en Syn del Ej. 16, lo que indica que el Ejemplo 16 se prepara por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Preparación 24 y se prepara posteriormente por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 usando el producto del  
40 Ejemplo 24 como material de partida. Además, HCl en la fórmula estructural representa hidrocloreto y el número antes de HCl denota una relación molar. Por ejemplo, HCl significa hidrocloreto y 2HCl significa dihidrocloreto.

Además, por razones de conveniencia, se expresa una concentración mol/l mediante M. Por ejemplo, una solución acuosa de NaOH 1M significa una solución acuosa de NaOH de 1 mol/l.

45 La difracción de rayos X en polvo se mide usando RINT-TTRII (RIGAKU Co.) en las condiciones de un tubo: Cu, una corriente del tubo: 300 mA, una tensión del tubo, 50 kV, una anchura de muestreo: 0,02°, una velocidad de escaneo: 4°/min, una longitud de onda: 1,54056 angstroms, y un ángulo de difracción de medición (2θ): de 2,5 a 40°.

50 Cada cristal se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo, respectivamente, pero para la difracción de rayos X en polvo, el espaciado de la red cristalina 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 punto, dependiendo de la dirección del crecimiento del cristal, el tamaño de partícula y las condiciones de medición, no deben interpretarse estrictamente.

55 Ejemplo de preparación 1

60 En una atmósfera de argón, a una mezcla de 5-cloro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (50,0 g) y acetona (750 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61,1 g) y bromoacetato de terc-butilo (52,3 ml) a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró en caliente y se lavó con acetona. El filtrado y la solución lavada se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se agitó con un disolvente mixto de Hex/EtOAc (6/1) y se recogió por filtración, y se agitó adicionalmente con agua y se recogió por filtración para obtener 5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetato de terc-butilo (81,1 g).

Ejemplo de preparación 2

65 A una mezcla de (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetato de terc-butilo (50 g) y diclorometano (250 ml) se

añadió TFA (67,4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y, a continuación, se añadió agua al residuo. El sólido resultante se recogió por filtración y después se lavó con agua para obtener ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (38,5 g).

#### 5 Ejemplo de preparación 3

A una mezcla de 2-amino-3-fluorofenol (2,07 g) y diclorometano (100 ml) se añadieron TEA (2,29 ml) y cloroformiato de metilo (1,27 ml) en enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y a la misma se añadió ácido clorhídrico 0,5M, seguido de agitación durante 10 minutos. Posteriormente, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 100/0 - 75/25) para obtener (2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (2,55 g).

#### 15 Ejemplo de preparación 4

A una mezcla de (2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (346 mg) y MeCN (30 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (711 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadió N-clorosuccinimida (250 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con a 10 % de solución acuosa de tiosulfato sódico y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 - 70/30) para obtener (3-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (173 mg).

#### 25 Ejemplo de preparación 5

A una mezcla de (3-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (173 mg) y DMF (1,5 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (218 mg), seguido de calentamiento y agitación a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió a agua helada. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico concentrado (263  $\mu\text{l}$ ) enfriamiento con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y después se lavó con agua para obtener 5-cloro-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (117 mg).

#### 35 Ejemplo de preparación 8

En un flujo de gas nitrógeno, a una mezcla de NaH (55 % en aceite, 515 mg) y DMF (5 ml) se añadió 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 se añadió bromoacetato de etilo (1,3 ml) a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/MeOH = 100/0 - 98/2). El sólido obtenido se lavó con Hex para obtener (7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)acetato de etilo (2,21 g).

#### 45 Ejemplo de preparación 9

A una mezcla de (7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)acetato de etilo (2,21 g) y THF (25 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (9,0 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico 1M y luego se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua, seguido de agitación y recogida 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 añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,02 g) y bromoacetato de etilo (708  $\mu\text{l}$ ) a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró en caliente y se lavó con acetona. El filtrado y la solución lavada se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 100/0 - 75/25) para obtener [2-oxo-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetato de etilo (1,33 g).

#### 60 Ejemplo de preparación 12

A una mezcla de (2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (1,06 g) and MeCN (90 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,09 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadió N-yodosuccinimida (1,29 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con a 10 % de solución acuosa de tiosulfato sódico y

salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 85/15-75/25) para obtener (2-fluoro-6-hidroxi-3-yodofenil)carbamato de metilo (408 mg).

#### 5 Ejemplo de preparación 15

En una atmósfera de argón, a una mezcla de (4-fluoro-5-yodo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetato de terc-butilo (400 mg) y DMF (15 ml) se añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1,94 ml) y yoduro de cobre (969 mg), seguido de calentamiento y agitación a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego 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<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 100/0 - 90/10) para obtener [4-fluoro-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetato de terc-butilo (296 mg).

#### 15 Ejemplo de preparación 17

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

#### 25 Ejemplo de preparación 20

A una mezcla de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acético (200 mg), se añadieron hidrocloreto de éster etílico de N-metilglicina (130 mg) y diclorometano (5 ml) se añadieron TEA (280 µl), HOBt (122 mg) y WSC.HCl (173 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 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 añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (900 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y una solución 1M de ácido clorhídrico (900 µl), seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida para obtener N-[(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetil]-N-metilglicina (188 mg).

#### 40 Ejemplo de preparación 22

A una solución de 3-(trifluorometil)benzeno-1,2-diamina (500 mg) y N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (537 mg) en DMF (5 ml) se añadieron WSC.HCl (653 mg) y HOBt (384 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 - 40/60) para obtener metil[[4-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]carbamato de terc-metilo (420 mg).

#### Ejemplo de preparación 23

A una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (1,17 g) y THF (14 ml) se añadieron 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 añadió 4-(trifluorometil)benzeno-1,2-diamina (1,10 g) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió 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 a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 - 40/60) para obtener metil[[5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (1,89 g).

#### 65 Ejemplo de preparación 24

A una mezcla de metil[[5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]carbamato de terc-butilo (1,89 g) y MeOH (18 ml)

se añadió cloruro de hidrógeno 4M/EtOAc (8,6 ml), seguido de calentamiento y agitación a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recogió por filtración y luego se lavó con EtOAc para obtener dihidrocloruro de N-metil-1- [5- (trifluorometil) -1H-bencimidazol-2-il] metanamina (1,41 g).

#### 5 Ejemplo de preparación 41

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

10

A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (500 mg) en THF (5 ml) se añadieron 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 añadió una solución de 4-etoxibenceno-1,2-diamina obtenida anteriormente en THF (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/MeOH = 100/0 - 80/20).

15

Al producto purificado obtenido de este modo se añadió ácido acético (5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80 °C durante 3 horas, y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/MeOH = 100/0 - 80/20) para obtener [(5-etoxi-1H-benzoimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (380 mg).

20

25

#### Ejemplo de preparación 42

A una mezcla de 3-cloro-2-nitroanilina (684 mg) y EtOH (5 ml) se añadieron cloruro de amonio (353 mg) y agua (1,5 ml), seguido de la adición de polvo de cinc (1,38 g) a 80 °C, y calentamiento y agitación a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc. Este filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida para obtener 3-clorobenceno-1,2-diamina.

30

A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (500 mg) en THF (5 ml) se añadieron 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 añadió una solución de 3-clorobenceno-1,2-diamina obtenida anteriormente en THF (5 ml), seguido de agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80 °C durante una noche, y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 60/40 - 0/100) para obtener [(4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (400 mg).

35

40

45

#### Ejemplo de preparación 43

A una mezcla de 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (1,17 g) y EtOH (20 ml) se añadieron cloruro de amonio (565 mg) y agua (5 ml), seguido de la adición de polvo de cinc (1,73 g) a 60 °C y calentamiento y agitación a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y se lavó con EtOAc. Este filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después se concentró a presión reducida para obtener 4- (trifluorometoxi) benceno-1,2-diamina.

50

A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (1,00 g) en THF (12 ml) se añadieron TEA (1,2 ml) y cloroformiato de isobutilo (719 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 añadió una solución de 4- (trifluorometoxi) benceno-1,2-diamina obtenida anteriormente en THF (12 ml), seguido de agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (8,5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80 °C durante una noche, y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/MeOH = 100/0 - 80/20).

55

60

Al producto purificado obtenido de este modo se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (6,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para obtener N-metil-

65

1- [5- (trifluorometoxi) -1H. -benzimidazol-2-il] metanamina dihidrocloruro (50 mg).

Ejemplo de preparación 44

5 A una mezcla de [(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (1,54 g) y DMF (20 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,88 g) y éter de clorometilmetilo (516 µl) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 - 55/45) para  
10 obtener una mezcla (1,25 g) de {[5-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y {[6-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo.

Ejemplo de preparación 45

15 A una mezcla de una mezcla (1,25 g) de {[5-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y {[6-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y tolueno/agua (20/1, 26.3 ml) se añadieron ácido ciclopropilborónico (840 mg), acetato de paladio (II) (146 mg), triciclohexilfosfina (365 mg) y fosfato potásico (4,14 g), seguido de calentamiento y agitación a 100 °C durante una noche. 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  
20 capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 - 55/45) para obtener una mezcla (505 mg) de {[5-ciclopropil-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y {[6-ciclopropil-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo.

25 Ejemplo de preparación 46

A una mezcla de una mezcla (501 mg) de {[5-ciclopropil-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y {[6-ciclopropil-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y EtOH/agua (1/1, 6 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4M /1,4-dioxano (6 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80 °C  
30 durante 5 horas y después se concentró a presión reducida para obtener dihidrocloruro de dihidrocloruro de 1- (5-ciclopropil-1H-benzimidazol-2-il)-N-metilmetanamina (328 mg).

Ejemplo de preparación 47

35 A una mezcla de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (1,00 g), dihidrocloruro de 4-metoxibenceno-1,2-diamina (1,16 g) y DMF (25 ml) se añadieron HATU (2,41 g) y DIPEA (4,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (20 ml), seguido de calentamiento y agitación a 80 °C durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El  
40 residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: Hex/EtOAc = 80/20 - 20/80) para obtener [(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (1,22 g).

Ejemplo de preparación 49

45 A una mezcla de una mezcla (946 mg) de {[5-metoxi-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y {[6-metoxi-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y diclorometano (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (527 mg) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a  
50 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 85/15-60/40) para obtener una mezcla (855 mg) de {[6-bromo-5-metoxi-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo y {[5-bromo-6-metoxi-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo.

55 Ejemplo de preparación 51

A una mezcla de [(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (400 mg) y DMF (4 ml) se añadieron bromoacetato de etilo (201 µl) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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  
60 MgSO<sub>4</sub>, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 50/50 - 0/100) para obtener (2-[[terc-butoxicarbonil](metil)amino]metil)-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)acetato de etilo (393 mg).

Ejemplo de preparación 52

65 A una mezcla de (2-[[terc-butoxicarbonil](metil)amino]metil)-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)acetato de etilo (390

mg) y THF (8 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3M de THF, 0,94 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 70/30 - 40/60) para obtener {[5,6-dicloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (70 mg).

#### Ejemplo de preparación 53

10 A una mezcla de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acético (300 mg), 1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-N-metilmetanamina (265 mg) y DMF (20 ml) se añadieron TEA (687 µl), HOBt (200 mg) y WSC.HCl (283 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con EtOAc para obtener N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (339 mg).

#### Ejemplo de preparación 55

20 A una mezcla de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-[(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-N-metilacetamida (150 mg) y DMF (4,5 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94 mg) y 1-bromo-2-(metoximetoxi)etano (80 µl), seguido de calentamiento y agitación a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 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-benzimidazol-2-il)metil]-N-metilacetamida (110 mg).

#### Ejemplo de preparación 56

30 A una mezcla de N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (500 mg) y DMF (15 ml) se añadieron (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (555 µl) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (358 mg), seguido de calentamiento y agitación a 95 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. Al sólido resultante se añadió EtOAc, seguido de suspensión. A esto se añadió una cantidad equivalente de Hex, seguido de recogida por filtración y lavado con un disolvente mixto de Hex-EtOAc para obtener N-[[1-(2-[[terc-butildimetil]silil]oxi)etil]-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (523 mg).

#### Ejemplo 1

40 A una mezcla de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (300 mg), dihidrocloruro de N-metil-1-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metanamina (420 mg) y diclorometano (10 ml) se añadieron TEA (552 µl), HOBt (214 mg) y WSC.HCl (303 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con EtOAc. A una mezcla del sólido obtenido (325 mg) y MeOH (5 ml) se añadió hidrógeno cloruro 4M/EtOAc (330 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc. El sólido resultante se recogió por filtración y después se lavó con EtOAc para obtener hidrocloreto de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-[[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]acetamida (277 mg).

#### Ejemplo 2 (no de acuerdo con la invención)

55 A una mezcla de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acético (731 mg), dihidrocloruro de 1-(1H-benzimidazol-2-il)-N-metilmetanamina (736 mg), y diclorometano (20 ml) se añadieron HOBt (448 mg), WSC.HCl (633 mg) y TEA (1,05 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y después se lavó con cloroformo para obtener N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (925 mg).

#### Ejemplo 3 (no de acuerdo con la invención)

65 A una mezcla de N-[(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetil]-N-metilglicina (90 mg), 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina (53 mg) y DMF (3 ml) se añadieron TEA (95 µl), HOBt (43 mg) y WSC.HCl (60 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió 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 después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recogió por filtración y después 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 (no de acuerdo con la invención)

A una mezcla de N-[(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetil]-N-metilglicina (150 mg), 4-cloro-5-fluorobenceno-1,2-diamina (81 mg) y DMF (5 ml) se añadieron HOBt (77 mg) y WSC.HCl (107 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido acético (5 ml), seguido de calentamiento y agitación a 110 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con EtOAc y después con MeOH, y se suspendió en MeOH (3 ml). A esto se añadió cloruro de hidrógeno 4M/EtOAc (120 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por filtración y después se lavó con MeOH para obtener hidrocloreto de N-[(6-cloro-5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (146 mg).

#### Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)

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 añadieron 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 a presión reducida. Una mezcla del residuo y diclorometano (4 ml) se añadió 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 durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a salmuera, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo y tolueno (5 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (134 mg), seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera en este orden. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: Hex/EtOAc = 85/15-50/50). Al producto purificado obtenido de este modo se añadió éter de dietilo. El sólido resultante se recogió por filtración y después se lavó con éter de dietilo 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 (no de acuerdo con la invención)

En un flujo de gas nitrógeno, a una mezcla de NaH (55 % en aceite, 35 mg) y DMF (4 ml) se añadió una mezcla de N-[(5-cloro-1H-benzoimidazol-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 se añadió yoduro de metilo (55 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió cloroformo. El sólido resultante se recogió y después se lavó con cloroformo. A una mezcla del sólido obtenido y MeOH (3 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4M/EtOAc (300 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se añadió EtOAc. El sólido resultante se recogió y después se lavó con EtOAc para obtener hidrocloreto de N-[(5-cloro-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (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-benzoimidazol-2-il)metil]-N-metilacetamida (110 mg) y MeOH (0.22 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4M/EtOAc (521 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con EtOAc para obtener hidrocloreto de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-[(5,6-dicloro-1-(2-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-N-metilacetamida (85 mg).

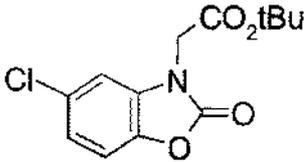
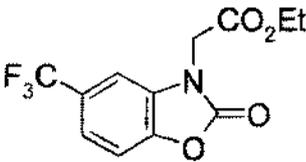
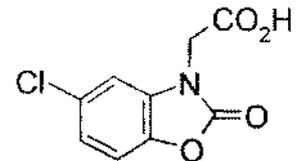
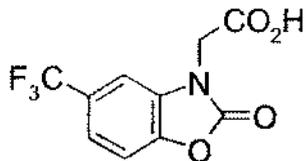
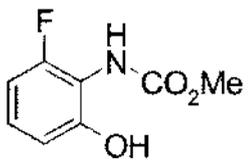
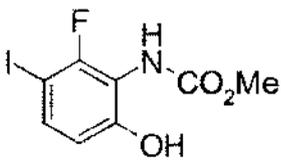
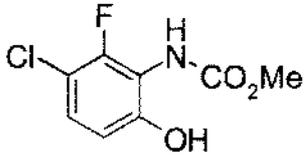
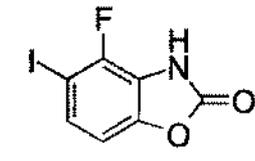
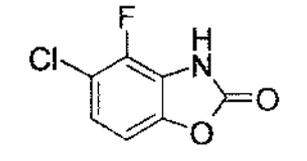
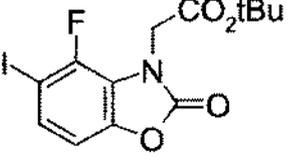
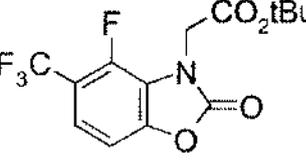
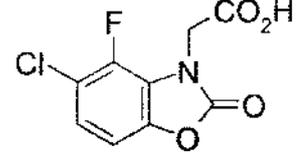
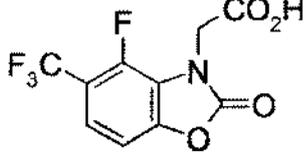
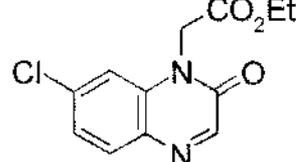
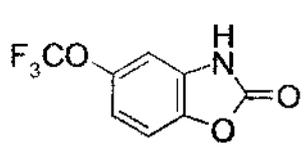
#### Ejemplo 8 (no de acuerdo con la invención)

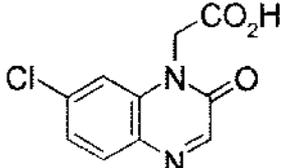
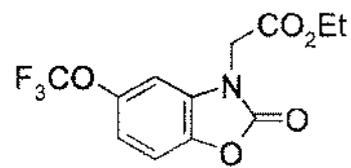
A una mezcla de N-[[1-(2-[[terc-butil (dimetil)silil]oxi)etil]-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (520 mg) y THF (15 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M de THF, 1,43 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 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-benzimidazol-2-il]metil]-N-metilacetamida (340 mg).

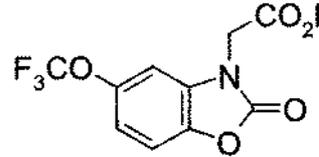
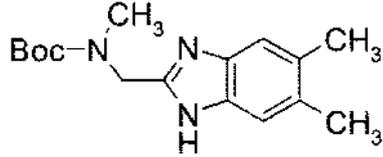
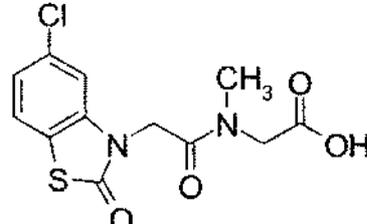
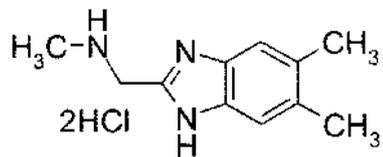
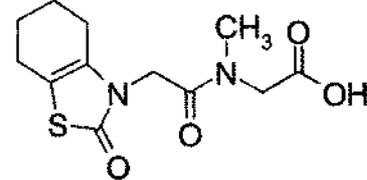
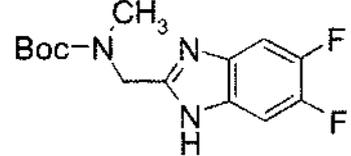
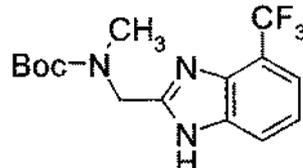
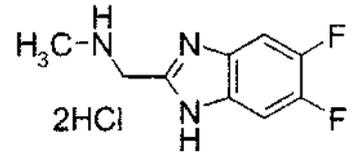
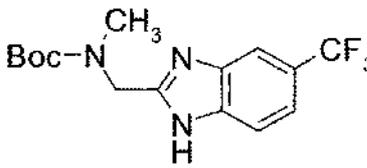
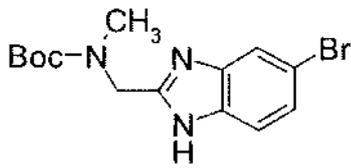
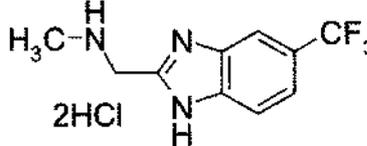
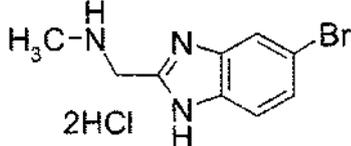
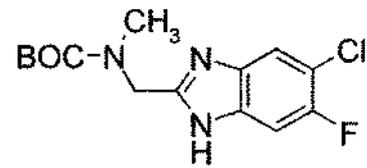
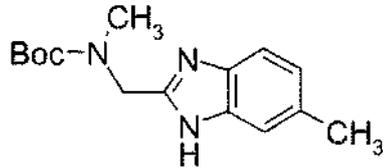
De la misma manera que el procedimiento en los Ejemplos de Preparación o los Ejemplos anteriores, se prepararon los compuestos de los ejemplos de preparación o los ejemplos mostrados a continuación.

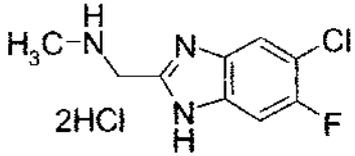
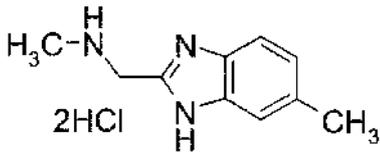
[Tabla 3]

EjP	Str	EjP	Str
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	

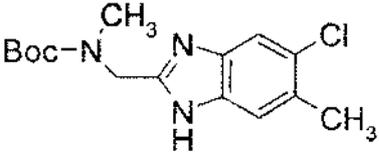
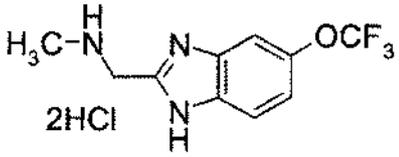
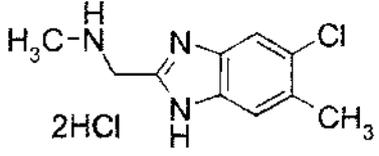
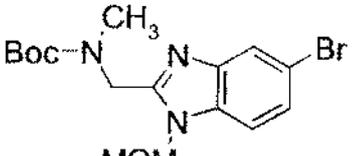
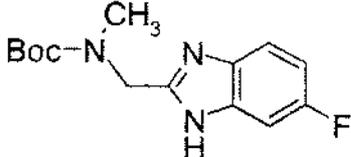
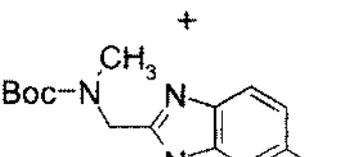
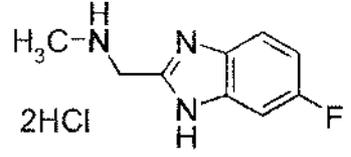
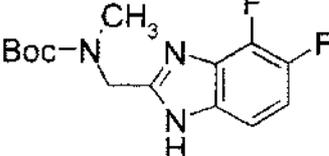
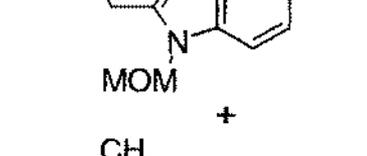
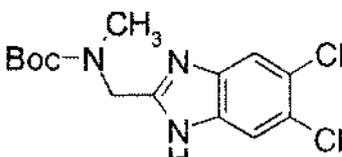
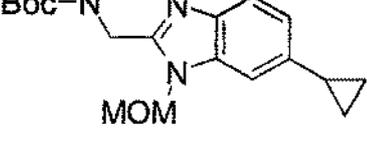
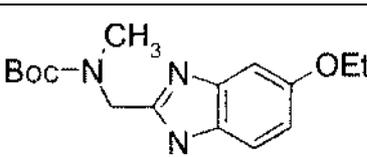
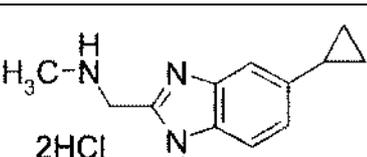
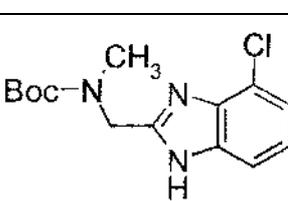
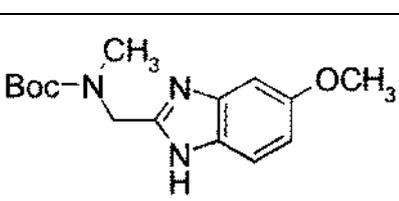
9		18	
---	---	----	---

[Tabla 4]

EjP	Str	EjP	Str
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	
25		33	

26		34	
----	---	----	--

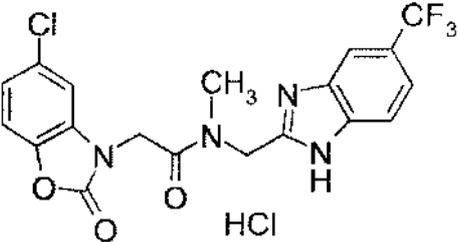
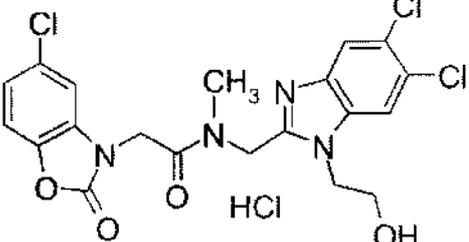
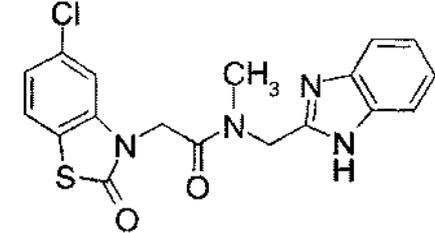
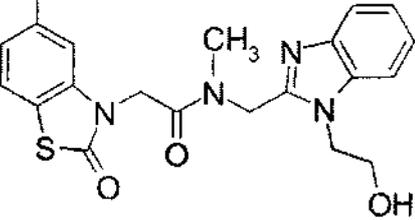
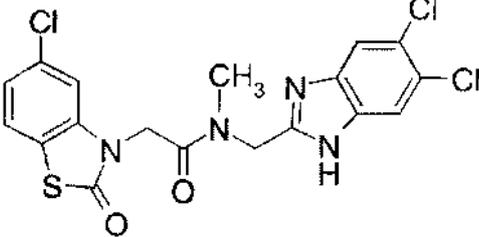
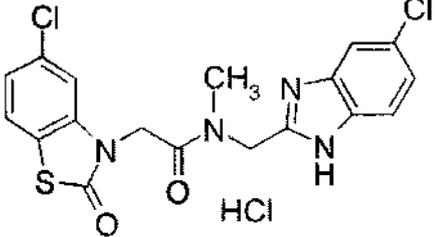
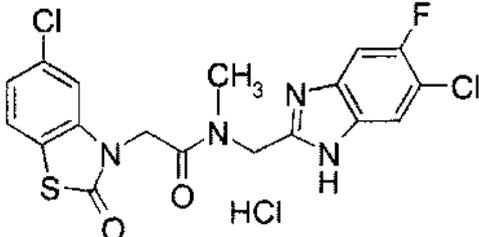
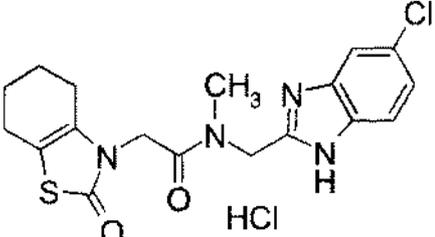
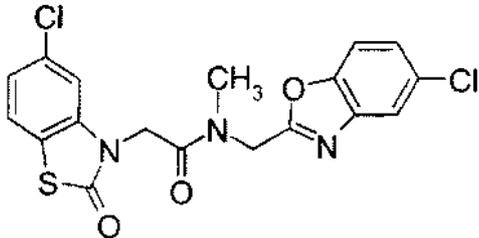
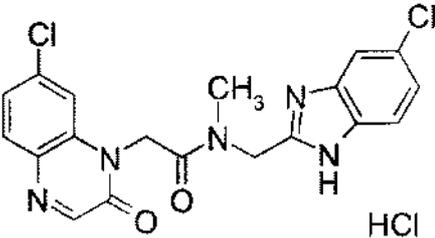
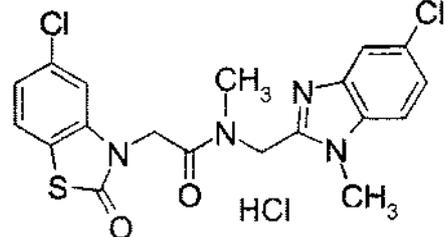
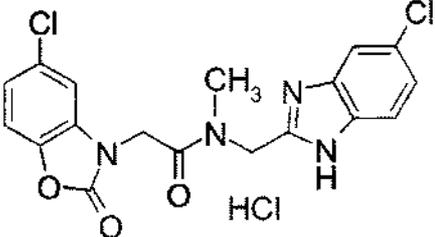
[Tabla 5]

EjP	Str	EjP	Str
35		43	
36		44	
37			
38			45
39			
40			
41		46	
42		47	

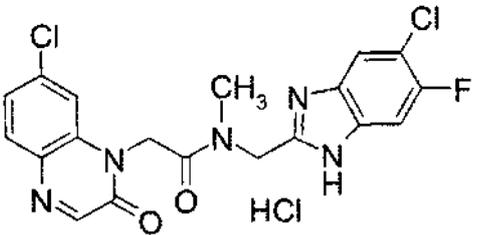
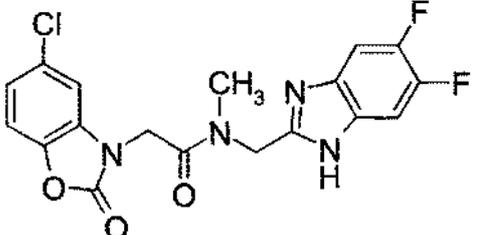
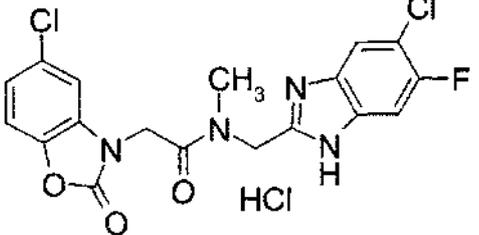
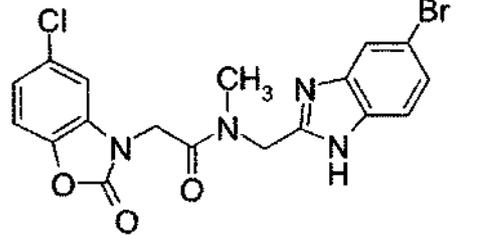
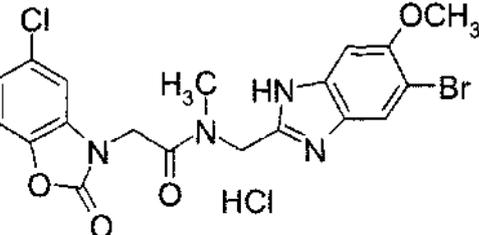
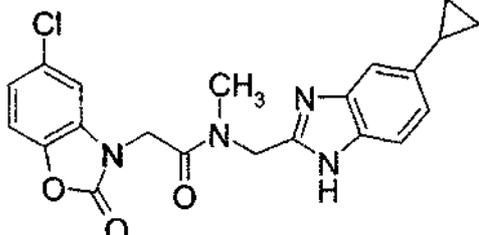
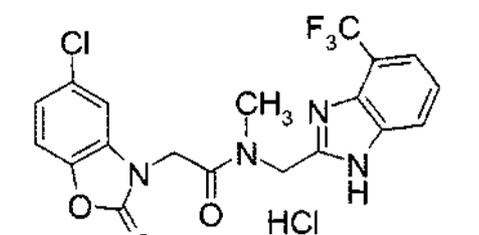
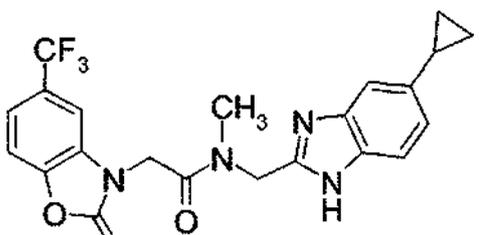
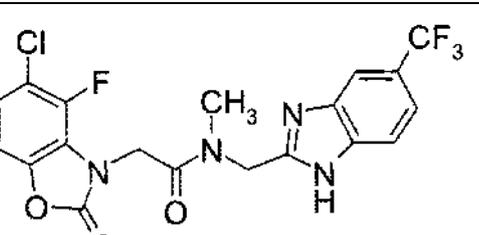
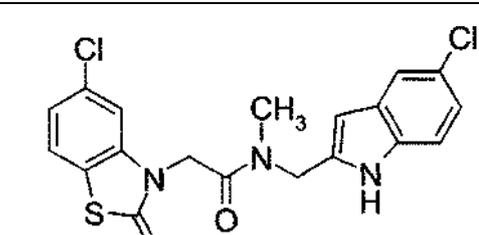
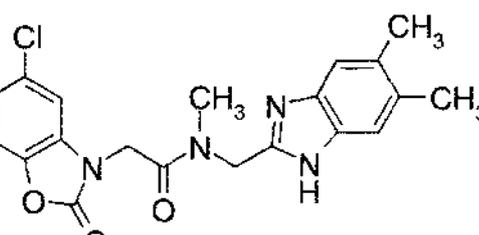
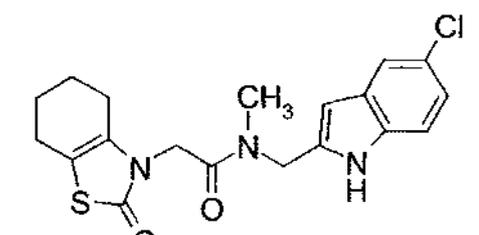
[Tabla 6]

EjP	Str	EjP	Str
48		52	
	+	53	
49		54	
	+	55	
50		56	
51		57	

[Tabla 7] \* no de acuerdo con la invención

Ej	Str	Ej	Str
1		7	
2*		8*	
3*		9*	
4*		10*	
5*		11*	
6*		12	

[Tabla 8] \* no de acuerdo con la invención

Ej	Str	Ej	Str
13 *		19	
14		20	
15		21	
16		22	
17		23 *	
18		24 *	

[Tabla 9]

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

[Tabla 10] \* no de acuerdo con la invención

Ej	Str	Ej	Str
37		41*	
38		42*	
39		43*	
40			

[Tabla 11]

EjP	PSyn	DAT	EjP	PSyn	DAT
1	1	ESI+: 306, 308 (M+Na) <sup>+</sup>	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
10	10	ESI+: 290	39	23	ESI+: 298
11	9	ESI:-260	40	23	ESI+: 330, 332

ES 2 651 866 T3

12	12	ESI+: 312	41	41	ESI+: 306
13	5	ESI-: 278	42	42	ESI+: 296, 298
14	1	FAB+: 393	43	43	APCI/IEI+: 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] \* no de acuerdo con la invención

Ej	Syn	DAT
1	1	ESI+: 439, 441 NMM1: 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, s a) 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
3*	3	ESI+: 455, 457 RMN 1: 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, s a), 7,91 (1H, s a) 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

ES 2 651 866 T3

12	1	ESI+: 405, 407 RMN 1: 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	PSyn24+1	ESI+: 439, 441 RMN 1: 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] \* no de acuerdo con la invención

Ej	Syn	DAT
17	2	ESI+: 457, 459 RMN 1: 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, s a), 7,94 (1H x 2/5, s a)
18	2	ESI+: 399, 401
19	2	ESI+: 407, 409
20	2	ESI+: 449, 451 RMN 1: 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 RMN 1: 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	PSyn24+2	ESI+: 415, 417
34	PSyn24+2	ESI+: 405, 407
35	PSyn24+2	ESI+: 407, 409
36	PSyn24+2	ESI+: 439, 441

[Tabla 14] \* no de acuerdo con la invención

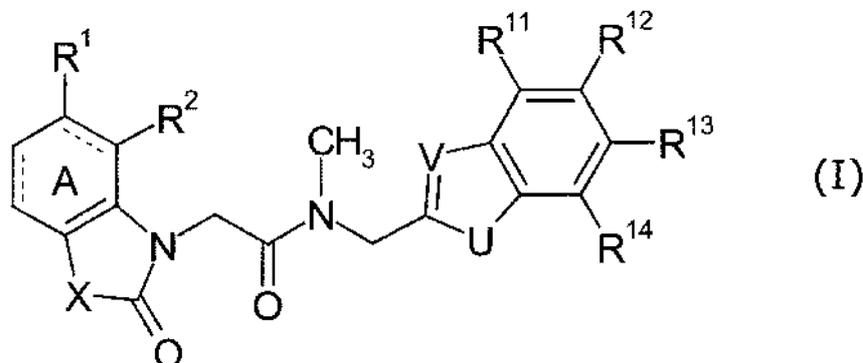
Ej	Syn	DAT
37	PSyn24+2	ESI+: 511, 513 NMM1: 1,09 (6H x 11/20, s), 1,19 (6H x 9/20, s), 2,93 (3H x 9/20, s), 3,22 (3H x 11/20, s), 4,17 (2H x 11/20, s), 4,22 (2H x 9/20, s), 4,78-5,11 (5H, m), 7,16-7,23 (1H, m), 7,37-7,50 (2H, m), 7,86-8,11 (2H, m)
38	PSyn24+2	ESI+: 439, 441
39	PSyn24+2	ESI+: 473
40	8	ESI+: 415, 417
41 *	3	ESI+: 425, 427
42 *	4	ESI+: 409, 411
43 *	5	ESI+: 422, 424

**Aplicabilidad industrial**

- 5 Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad moduladora alostérica positiva del receptor de dopamina D1 y se puede usar como agente para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, los síntomas negativos de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, las drogadicciones o similares.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



5

(en la que

10 el anillo A es un anillo de benceno,  
 $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, halo-alquilo  $C_{1-6}$  o -O-halo-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 $R^2$  es H o halógeno,  
 $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son iguales o diferentes entre sí y son H, alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, halo-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 cicloalquilo, -O-alquilo  $C_{1-6}$  o -O-halo-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 15 U es  $NR^{15}$  u O,  
 V es CH o N,  
 en el caso en que U es O, V es N,  
 $R^{15}$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o -alquilenilo  $C_{1-6}$ -OH y  
 X es O).

20 2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  
 U es  $NR^{15}$  y  
 V es N.

25 3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde  
 $R^1$  es halógeno, halo-alquilo  $C_{1-6}$  o -O-halo-alquilo  $C_{1-6}$  y  
 $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno, halo-alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo o -O-halo-alquilo  
 $C_{1-6}$ .

30 4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde  $R^{15}$  es H.

5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde  $R^1$  es halógeno o halo-alquilo  $C_{1-6}$ .

35 6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno o halo-alquilo  $C_{1-6}$ .

7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde  $R^{12}$  es halógeno o halo-alquilo  $C_{1-6}$  y  $R^{11}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  son H.

40 8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, que se seleccionan entre el siguiente grupo que consiste en:

45 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-[[5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]acetamida,  
 N-[[5-(5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil]acetamida,  
 2-(5-cloro-4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-[[5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]acetamida,  
 N-[[5-(5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil]acetamida y  
 N-[[5-(5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-N-metil-2-[2-oxo-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetamida.

50 9. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, que es hidrocloreto de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-[[5-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]acetamida.

10. El compuesto, o una sal del mismo, 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-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]acetamida.

11. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, que es N-[(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida.
- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que es un modulador alostérico positivo del receptor de dopamina D1.
- 10 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y drogadicciones.
- 15 15. Uso del compuesto o de una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad seleccionadas del grupo que consiste en deterioro cognitivo, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y drogadicciones.
- 20 16. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso para prevenir o tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en deterioro cognitivo, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y drogadicciones.