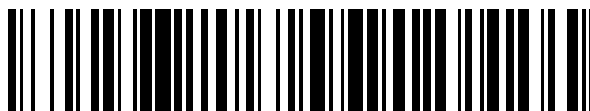


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 841**

51 Int. Cl.:

C07D 215/16 (2006.01)
C07D 295/15 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 309/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2012 PCT/KR2012/010257**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13081400**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012 E 12853665 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2786986**

54 Título: **Derivado novedoso de benzamida y uso del mismo**

30 Prioridad:

29.11.2011 KR 20110125851

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

22.05.2018

73 Titular/es:

**VIVOZON INC. (100.0%)
Jeongneung-dong Korea Univ. Health science
Univ. Jinrigwan 5F 161 Jeongneung-ro
Seongbuk-gu
Seoul 136-855, KR**

72 Inventor/es:

LEE, DOO HYUN

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 668 841 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

Derivado novedoso de benzamida y uso del mismo

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a un derivado novedoso de benzamida y uso farmacéutico del mismo, y más particularmente, a un derivado novedoso de benzamida que tiene una estructura de fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y una composición para la prevención o el tratamiento del dolor o el prurito que incluye el material anterior.

[Antecedentes de la técnica]

15 Aunque se ha realizado activamente una diversidad de estudios neuropatológicos sobre el dolor y se han estudiado ampliamente métodos de tratamiento del dolor, el tratamiento del dolor sigue dependiendo principalmente del uso de analgésicos narcóticos ya desarrollados en la técnica.

20 Los analgésicos actualmente desarrollados afectan a los nervios periféricos o centrales para disminuir el dolor, y típicamente pueden incluir fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de COX-2, opiáceos y morfínomiméticos, flupirtina, etc.

25 Los ejemplos representativos de AINE son paracetamol y acetaminofeno, que se supone que afectan al sistema nervioso central e inhiben la ciclooxigenasa, suprimiendo de este modo la producción de prostaglandina y, por lo tanto, se sabe que reducen la inflamación así como el dolor. En particular, el paracetamol muestra menos efectos secundarios y es relativamente seguro, sin embargo, cuando se administra a dosis mayores de las recomendadas, tiene un problema de inducción de daño potencialmente mortal en el hígado. Especialmente, los fármacos AINE implican efectos secundarios tales como paracusia, alergias, defectos de la visión, gastritis, etc., además del problema anterior.

30 Sin embargo, el inhibidor de COX-2 es una sustancia dirigida a COX-2 de ciclooxigenasa, que se conoce como diana de AINE y tiene COX-1 y COX-2, en el que COX-2 es conocida por influir en el dolor. Rofecoxib (Vioxx) y celecoxib son representativos del inhibidor de COX-2 como se describe anteriormente. En comparación con los AINE, el inhibidor de COX-2 muestra sustancialmente el mismo efecto de alivio de dolor teniendo al mismo tiempo efectos secundarios reducidos, sin embargo, puede causar trastornos cardíacos y cerebrovasculares. Por esta razón, se ha prohibido que esté disponible en el mercado rofecoxib y aún es una cuestión controvertida en vista de la seguridad.

40 Los opiáceos y morfínomiméticos pueden incluir típicamente; opioides arquetípicos, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidromorfina, petidina y así sucesivamente. Estos fármacos generalmente afectan a los receptores opioideos en el cerebro para expresar un efecto de alivio del dolor. El tramadol es un fármaco basado en la sustancia anterior, pero es más similar a venlafaxina que a la codeína, en términos de estructura. Sin embargo, además de la actividad con respecto al receptor opioideo, el fármaco anterior también tiene una característica de inhibición eficaz de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Aunque los fármacos basados en la sustancia anterior tienen excelentes efectos de alivio de dolor, estos pueden inducir vómitos, prurito y estreñimiento después de su administración y, en el caso de sobredosis, efectos secundarios tales como confusión, descenso de la respiración, espasmos, etc. pueden ser una preocupación.

50 La flupirtina es un agente de apertura del canal de C+ que tiene actividad específica como antagonista de NMDA y es conocido como un fármaco sin toxicidad. Además, la amitriptilina, nefopam, carbamazepina, gabapentina y pregabalina se usan típicamente, sin embargo, algunos fármacos aún no están claramente comprendidos en términos de mecanismos funcionales de los mismos. Además, como las dianas de los fármacos anteriores están relacionadas con el sistema nervioso, estos fármacos también pueden usarse como remedio para curar síntomas adicionales tales como epilepsia, insomnio, trastorno de estrés postraumático (TEPT), depresión, enuresis nocturna, apoplejía, etc., diferentes de alivio del dolor. Se ha informado en la técnica de varios efectos secundarios posiblemente inducidos por fármacos correspondientes incluyendo, por ejemplo; hipotensión, apoplejía, degradación visual, somnolencia, rigidez muscular, cambio en el apetito, cambio en el peso o similares.

60 Por consiguiente, existe una necesidad significativa de desarrollar medicamentos novedosos que puedan resolver diferentes problemas tales como los efectos secundarios y la toxicidad de los analgésicos convencionales y que puedan aliviar los síntomas específicos para los dolores.

65 Aunque se ha divulgado de forma relativamente clara un mecanismo molecular-biológico del dolor y las funciones de las dianas del fármaco basadas en el mecanismo anterior, aún existe una ausencia considerable de comprensión acerca de un mecanismo que provoque prurito (picazón). Con respecto a un mecanismo que dé lugar a dolor y prurito en diversos tejidos periféricos y médula espinal, se observan aspectos significativamente similares. Sin embargo, la mayor parte de los agentes terapéuticos para el dolor no tienen un efecto sobre el prurito y se sabe que los analgésicos narcóticos incluso causan prurito.

Por consiguiente, para desarrollar un fármaco que pueda curar el prurito aliviando al mismo tiempo el dolor, es necesario entender más preferiblemente las diferencias entre estos dos mecanismos, es decir, entre los mecanismos fisiológicos y farmacológicos. Por supuesto, de acuerdo con algunos ejemplos de la técnica convencional, la gabapentina, que es uno de los agentes terapéuticos para el dolor neuropático ampliamente usado en el técnica, se ha aplicado para el tratamiento de prurito neuropático, es decir, prurito de origen desconocido, y ha curado satisfactoriamente el mismo (M.A. Rose y P.C.A. Kam, *Anaesthesia*, 57:451, 2002; Yesudian PD y Wilson NJ, *Arch. Dermatol.*, 141(12):1507, 2005). Sin embargo, el prurito neuropático es un síntoma causado por un trastorno del sistema nervioso central y tiene una diferencia principal del prurito típico.

Además, una causa del brote de dermatitis atópica no está clara y se sabe que pueden estar implicados factores genéticos, ambientales e inmunológicos en la enfermedad anterior. Como la mayoría de los agentes terapéuticos atópicos usados actualmente se usan únicamente para aliviar los síntomas de la enfermedad, aún existe una fuerte necesidad de desarrollar un producto terapéutico sustancialmente esencial e innovador. El desarrollo de un fármaco que pueda inhibir una fase inicial de prurito y que cure los síntomas del mismo, previniendo al mismo tiempo el daño a la piel o la inflamación después de una fase de rascarse, puede ser un método de tratamiento básico de la dermatitis atópica.

Sin embargo, se han desarrollado varios agentes terapéuticos para el dolor en forma de un antagonista de un receptor transitorio receptor 1 vainilloide potencial (TRPV1, "VR-1"). Sin embargo, como los productos anteriores no mostraron eficacia o tuvieron toxicidad clínicamente significativa tal como un aumento en la temperatura corporal, la mayor parte de la investigación y el desarrollo del mismo ha finalizado en fracaso. (ClinicalTrials.gov ID: NCT00878501; Gawa, N.R. *et al.* (2008) Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain* 136, 202-210; Lehto, S.G. *et al.* (2008) Antihyperalgesic effects of (R,E)-N-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-acrylamide (AMG8562), a novel transient receptor potential vanilloid type 1 modulator that does not cause hyperthermia in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 326, 218-229). Además, incluso para una diana de otros agentes terapéuticos para el dolor, es decir, CB2 o NK1, se obtuvieron resultados similares y no se cumplieron con éxito. (Hill, R. (2000) NK1 (substance P) receptor antagonists - why are they not analgesic in humans? *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 244-246; Rahn, E.J. y Hohmann, A.G. (2009) Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics* 6, 713-737). Por tanto, las razones principales del fracaso en el desarrollo de agentes terapéuticos para el dolor sin eficacia deseada son porque dianas individuales pueden tener un mecanismo compartido del dolor, pero nunca comprenden una parte completa del mismo. Por lo tanto, se sugiere que únicamente un fármaco que funcione simultáneamente sobre varias dianas puede controlar completamente un mecanismo global del dolor. (Pang *et al.*, A series of case studies: practical methodology for identifying antinociceptive multi-target drugs, 2012, *Drug Discovery Today*, vol. 17, 425-434).

GlyT2 (transportador de glicina de tipo 2) es un transportador electrogénico que participa en el transporte de iones Na⁺/Cl⁻ y está principalmente distribuido alrededor de la médula espinal donde surge el dolor, para desempeñar de ese modo una función importante en la transferencia de una señal del dolor en la médula espinal. Este hecho ya está ampliamente conocido en la técnica.

5HT_{2A} es un receptor relacionado con la transferencia de la señal del dolor, que está distribuido en las neuronas sensitivas principales y las neuronas medulares y se sabe que participa en la sensibilización periférica/central tanto de las neuronas de la médula espinal como de los nociceptores periféricos.

Por consiguiente, como resultado del esfuerzo intensivo por desarrollar agentes terapéuticos para el dolor que afecten a múltiples dianas, los autores de la presente invención encontraron que un derivado novedoso de benzamida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención actúa no únicamente como un antagonista de GlyT2 sino también como un antagonista de 5HT_{2A}, que a su vez, obtiene efectos sinérgicos de las actividades de dos dianas, para mostrar una excelente eficacia en la prevención o el tratamiento de prurito, completando de ese modo la presente invención.

Caulfield *et al.* (*J. Med. Chem.* vol. 44, n.º 17, 2001, 2679-2682) y el documento WO2003/010132 divulgan derivados de benzamida.

La información que se describe en los antecedentes técnicos anteriores se proporciona únicamente para una mejor comprensión de la tecnología de fondo de la presente invención, sin embargo, otra información con respecto a técnica anterior bien conocida para los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención, puede no estar incluida en la misma.

[Divulgación]

[Problema técnico]

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un derivado novedoso de benzamida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

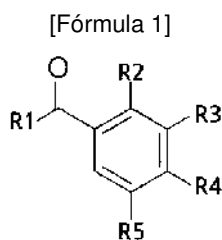
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica con excelente eficacia analgésica o antiprurítica, incluyendo el derivado de benzamida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[Solución Técnica]

5 Para completar los objetivos anteriores, la presente invención proporciona generalmente un nuevo derivado de benzamida y el uso del mismo.

Específicamente, la presente invención proporciona

10 Un derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



15 en la que R1 es NHR6;

20 R2 es hidrógeno, alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6);
R3 es alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) que tiene al menos un átomo de hidrógeno sin sustituir o sustituido con halógeno;

R4 es un grupo hidroxilo, alcoxi (C1-C6), cicloalcoxi aromático (C3-C6), cicloalcoxi alifático (C3-C6) o alquilalcoxi (C1-C6) que tiene al menos un anillo aromático (C3-C6) o anillo alifático (C3-C6);

25 R5 es alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6) o halógeno;

R6 es CH₂R11; y

30 R11 es un grupo heterocíclico alifático (C5-C6) que tiene al menos un átomo de carbono reemplazado por O en el que el número de carbonos presentes en grupo heterocíclico alifático (C5-C6) es aquel antes del reemplazo de uno de ellos por oxígeno en el que el anillo heteroalifático de R11 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en; hidroxilo, NR₂₁R₂₂, halógeno y grupo heterocíclico alifático (C5-C6) que tiene al menos un átomo de carbono reemplazado por O o N, en el que R₂₁ y R₂₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C1-C6) o fenilo. Además, la presente invención proporciona una composición para la prevención o tratamiento del dolor o prurito, que comprende el derivado de benzamida mencionado anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 [Efectos Ventajosos]

El derivado novedoso de benzamida y sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención muestra excelentes efectos supresores del dolor y, en particular, efectos supresores del dolor en no únicamente un modelo animal neuropático, sino también otros modelos tales como un modelo de formalina y, por lo tanto, puede usarse en la supresión de diferentes dolores tales como dolor nocisensible, dolor crónico, etc. Además, como se demostró que la presente invención desempeña eficacia antiprurítica incluso en un modelo de prurito, para el que se aplica un mecanismo y concepto de tratamiento establecido con respecto al dolor, la presente invención también puede usarse de forma eficaz en el tratamiento radical de la dermatitis atópica aplicando el producto de la invención a una composición antiprurítica para suprimir una fase de prurito inicial y para tratar los síntomas de la misma, evitando de ese modo el daño a la piel o la inflamación después de la fase de rascarse.

[Descripción de los dibujos]

50 Las figuras 1 a 22 son gráficos que muestran los resultados experimentales obtenidos midiendo los grados de supresión del dolor cuando cada uno de los compuestos se administra a un modelo de dolor neuropático representativo, es decir, modelo de Chung, a través de; (a) inyección subcutánea o (b) administración oral (las figuras 6 a 10, 13, 17, 18, 20 a 22 muestran gráficos de resultados experimentales obtenidos midiendo los grados de supresión del dolor en caso de inyección subcutánea).

55 La figura 23 es un gráfico que muestra un patrón de supresión del comportamiento del dolor inducido por formalina en un compuesto WZ-005 representado por la fórmula 6 en un modelo de formalina.

La figura 24 es un gráfico que muestra un patrón de supresión del comportamiento del dolor inducido por formalina en un compuesto WZ-068 representado por la fórmula 41 en un modelo de formalina.

La figura 25 es un gráfico que muestra el efecto analgésico sinérgico cuando se realiza tratamiento combinado usando tanto un antagonista de 5HT_{2A} (MDL, 11939) como un antagonista de GlyT₂ (ORG-25543) en un modelo

de dolor neuropático (es decir, modelo de Chung).

La figura 26 es un gráfico que muestra el efecto analgésico sinérgico cuando se realiza tratamiento combinado usando tanto un antagonista de 5HT_{2A} (MDL 11.939) como un antagonista de GlyT₂ (ORG-25543) en un modelo de formalina.

5 La figura 27 es un gráfico que muestra un patrón de supresión del comportamiento de prurito inducido por; (a) serotonina y (b) poli-L-arginina de un compuesto representado por la fórmula 6 (WZ-005) en un modelo de prurito.

10 La figura 28 es un gráfico que muestra un patrón de supresión del comportamiento de prurito inducido por; (a) serotonina y (b) poli-L-arginina de un compuesto representado por la fórmula 41 (WZ-068) en un modelo de prurito. [Mejor modo]

15 Toda la terminología técnica y científica usada en el presente texto tiene el mismo significado que el comprendido habitualmente por los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención, hasta que se defina adicionalmente. En general, las directrices de nomenclatura usadas en la presente invención son bien conocidas habitualmente usadas en la técnica.

20 Los términos principales usados en la descripción detallada de la presente invención pueden incluir los siguientes. "Dolor" usado en este documento puede incluir dolor agudo, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático y dolor por migraña, así como dolor nocisensible o dolor neuropático. Una enfermedad o afección que requiera una composición de la presente invención puede incluir, aunque sin limitación, dolores asociados con traumatismo, amputación traumática, neuralgia, fibromialgia, quemaduras, abrasión (rasguños), infección, laceración, corte, etc. y dolores que surgen debido a diabetes, zóster, SIDA, quimioterapia para pacientes con cáncer, etc.

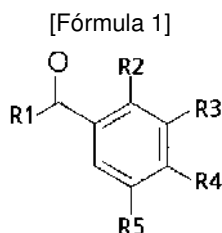
25 "Prurito" usado en este documento puede incluir prurito sistémico o local y las causas del mismo pueden incluir, aunque sin limitación, diabetes, atresia biliar, hepatopatía con ictericia, nefritis, enfermedad renal con insuficiencia renal crónica, leucemia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, anemia con deficiencia de hierro, enfermedad autoinmunitaria tal como lupus (lupus eritematoso sistémico), enfermedad cancerosa tal como enfermedad de Hodgkin o mieloma múltiple, trastorno menopáusico, SIDA, enfermedad parasitaria, trastorno psicogénico, dermatitis neurogénica, otitis externa, dermatitis alérgica, dermatitis atópica o similares.

30 La "dermatitis atópica" usada en el presente documento puede derivarse de causas genéticas, expresar síntomas, tales como eccema, piel seca, y tener características de prurito crónico.

35 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un nuevo derivado de benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Específicamente, el derivado de benzamida puede representarse mediante la Fórmula 1 posterior.

40 Un derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



45 en la que R1 es NHR₆;

R2 es hidrógeno, alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6);

50 R3 es alquilo (C1-C6) o alcoxi (C1-C6) que tiene al menos un átomo de hidrógeno sin sustituir o sustituido con halógeno;

R4 es un grupo hidroxilo, alcoxi (C1-C6), cicloalcoxi aromático (C3-C6), cicloalcoxi alifático (C3-C6) o alquilalcoxi (C1-C6) que tiene al menos un anillo aromático (C3-C6) o anillo alifático (C3-C6);

R5 es alquilo (C1-C6), alcoxi (C1-C6) o halógeno;

R6 es CH₂R₁₁; y

55 R11 es un grupo heterocíclico alifático (C5-C6) que tiene al menos un átomo de carbono reemplazado por O en el que el número de carbonos presentes en grupo heterocíclico alifático (C5-C6) es aquel antes del reemplazo de uno de ellos por oxígeno en el que el anillo heteroalifático de R11 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en; hidroxilo, NR₂₁R₂₂, halógeno y grupo heterocíclico alifático (C5-C6) que tiene al menos un átomo de carbono reemplazado por O o N, en el que R₂₁ y R₂₂ son cada uno

independientemente hidrógeno, alquilo (C1-C6) o fenilo. El nuevo derivado de benzamida de acuerdo con la presente invención puede usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y la sal farmacéuticamente aceptable puede incluir sales de adición de ácidos formadas a partir de ácidos libres farmacéuticamente aceptables. Tales sales de adición de ácidos como se han descrito anteriormente pueden incluir, pero sin limitación, metanosulfonato, etanosulfonato, fumarato, succinato, clorhidrato, citrato, malato, tartrato y, menos preferentemente, bromhidrato. Además, puede usarse adecuadamente una sal formada con ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico. Adicionalmente, otras sales adecuadas pueden incluir: sales alcalinas, por ejemplo, sales de metal alcalino, tal como sodio, sales de metal alcalinotérreo, tal como calcio o magnesio; sales de amina orgánica, por ejemplo, trietilamina, morfina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, procaína, dibencilamina, N,N-dibenciletilamina, tris-(2-hidroxietil)amina, N-metil-d-glucamina, aminoácido, tal como lisina, etc. De acuerdo con el número de grupos cargados y la valencia atómica de cationes o aniones, al menos un catión o un anión puede estar contenido. Algunas sales farmacéuticamente aceptables son sales de sodio. Sin embargo, para poder separar fácilmente una sal durante la producción, se usa preferiblemente una sal menos soluble en un disolvente seleccionado en consideración de la aceptabilidad farmacéutica. De acuerdo con una realización de la presente invención, con respecto a una sal de ácido clorhídrico (HCl) del nuevo derivado de benzamida, se han realizado ensayos de modelo de dolor y de modelo de picor, demostrando así que el material anterior tiene eficacias de supresión del dolor y antipuríficas.

Adicionalmente, puesto que el nuevo derivado de benzamida de acuerdo con la presente invención puede prepararse y usarse en cualquier forma de un profármaco, hidrato, solvato, isómero y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para aumentar la absorción *in vivo* o mejorar la solubilidad, tal profármaco, hidrato, solvato, isómero y/o sal farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente también puede incluirse dentro del alcance de la presente invención.

El derivado de benzamida de la presente invención puede estar presente en una forma solvatada, por ejemplo, una forma hidratada o forma distinta de solvato. Además, el solvato de un compuesto derivado de benzamida de acuerdo con la presente invención pueden incluir todas las formas solvatadas que tengan actividad farmacéutica.

El derivado de benzamida de la invención puede administrarse en forma de profármaco que se descompone en el organismo de un ser humano o animal para proporcionar el compuesto de la presente invención. El profármaco puede usarse para modificar o mejorar el perfil físico y/o farmacocinético de un compuesto precursor, y puede formarse si el compuesto precursor tiene un grupo adecuado (radical) o sustituyente para inducir la formación del profármaco. Los ejemplos del profármaco pueden incluir un éster hidrolizable *in vivo* del compuesto de la invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En la técnica se conocen bien diversas formas del profármaco, por ejemplo:

- a) Documento [Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- b) Documento [A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991)];
- c) Documento [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)];
- d) Documento [H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; y
- e) Documento [N. Kakeya, y col., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)].

Adicionalmente, se entiende que todos los isómeros ópticos (es decir, enantiómeros), diaestereoisómeros y mezclas racémicas también pueden estar incluidos en el ámbito de la presente invención. Los métodos de preparación de formas ópticamente activas (por ejemplo, recristalización, síntesis quiral, resolución enzimática, aislamiento de racemato mediante biotransformación o separación cromatográfica) y la medición de la actividad antibiótica son bien conocidos en la técnica.

El compuesto representado por la Fórmula 1 o su sal en la presente invención puede mostrar un estado de tautómero y, aunque las fórmulas o esquemas de reacción en el presente texto expresen una forma tautomérica posible individualmente, se entiende que la presente invención incluye cualquiera de las formas tautoméricas que tengan actividades de supresión del dolor y antipuríficas sin limitación particular a la única forma de tautómero usada en las fórmulas o esquemas de reacción descritos anteriormente.

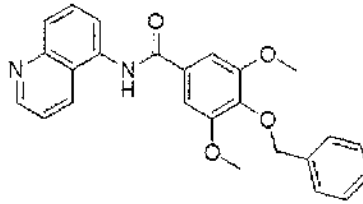
Un compuesto específico de la presente invención puede mostrar adicionalmente polimorfismo y cualquiera de los polimorfismos que tengan actividad antibiótica también puede incluirse en la presente invención.

En la presente invención, preferentemente, R₂ puede ser hidrógeno o metoxi (-OCH₃), R₃ puede ser hidrógeno, metilo (-CH₃), metoxi (-OCH₃) o trifluorometilo (-CF₃), R₄ puede ser butoxi (-O(CH₂)₃CH₃) o benciloxi (-OCH₂C₆H₅) y R₅ puede ser metilo (-CH₃), metoxi (-OCH₃) o cloro (-Cl).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, en el derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 anterior, R₁ puede ser NHR₆, R₂ puede ser hidrógeno, R₃ y R₅ pueden ser cada uno metoxi (-OCH₃), R₄ puede ser butoxi (-O(CH₂)₃CH₃) o benciloxi (-OCH₂C₆H₅). Preferiblemente, la presente invención puede proporcionar el

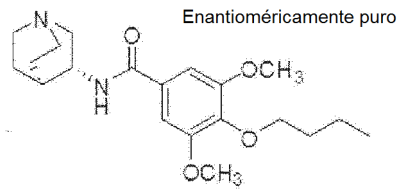
derivado de benzamida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo representado por las Fórmulas 6, 35, 38, 40 a 46 posteriores. También se desvelan derivados de las Fórmulas 2-5, 7-34, 36, 37, 39.

[Fórmula 2]



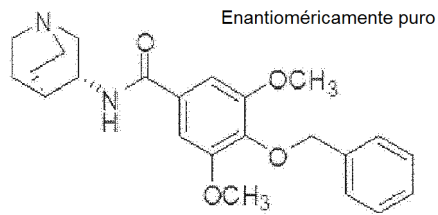
5

[Fórmula 3]



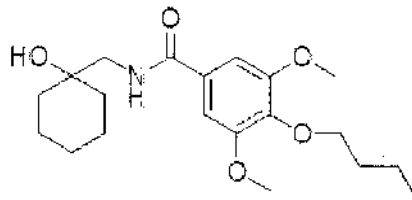
10

[Fórmula 4]

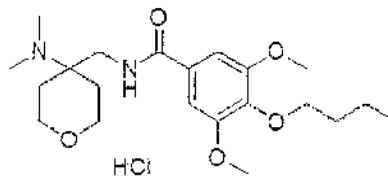


15

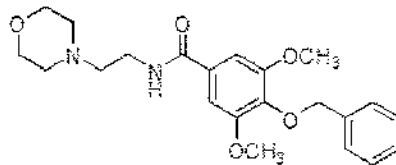
[Fórmula 5]



[Fórmula 6]

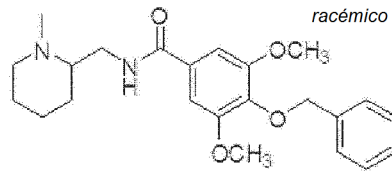


[Fórmula 7]

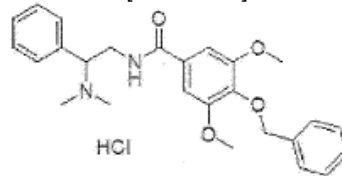


20

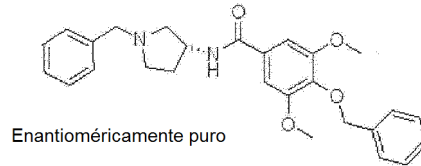
[Fórmula 8]



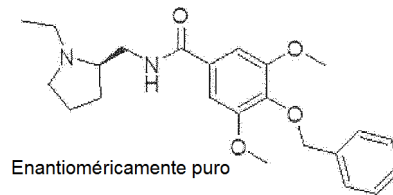
[Fórmula 9]



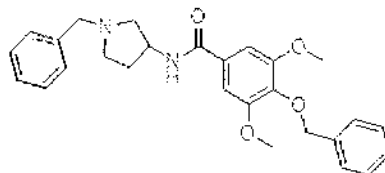
[Fórmula 10]



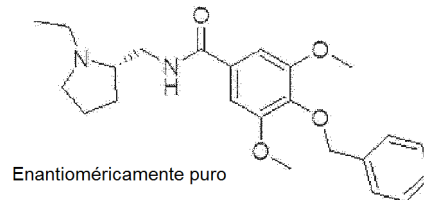
[Fórmula 11]



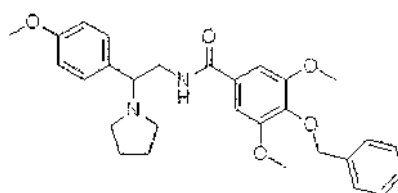
[Fórmula 12]



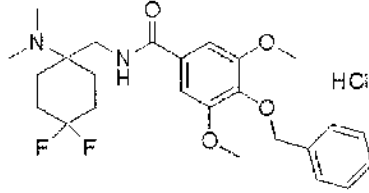
[Fórmula 13]



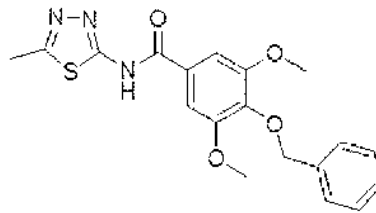
[Fórmula 14]



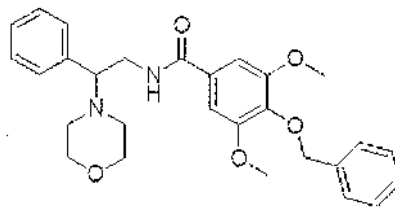
[Fórmula 15]



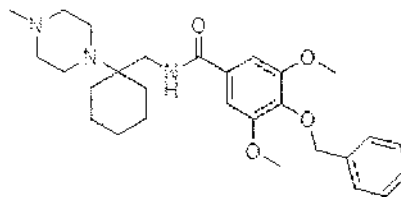
[Fórmula 16]



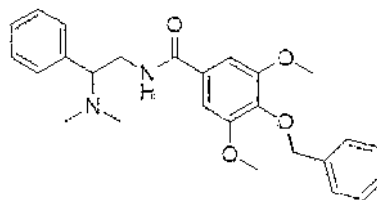
[Fórmula 17]



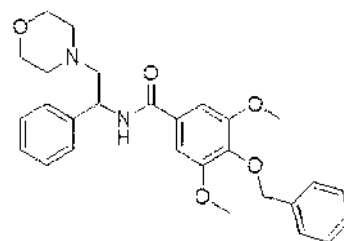
[Fórmula 18]



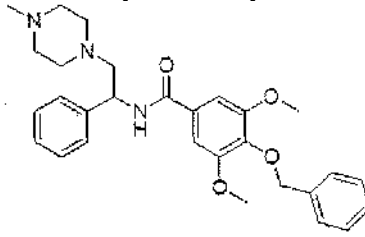
[Fórmula 19]



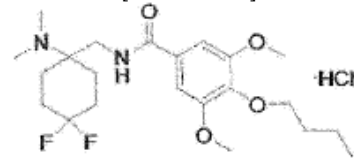
[Fórmula 20]



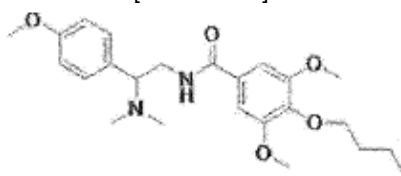
[Fórmula 21]



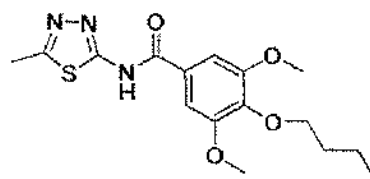
[Fórmula 22]



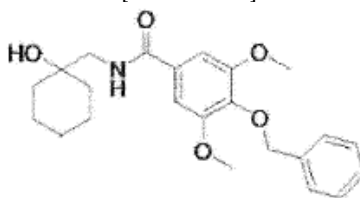
[Fórmula 23]



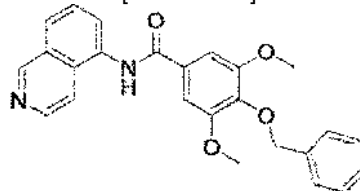
[Fórmula 24]



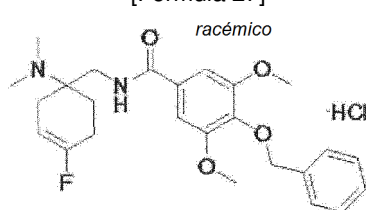
[Fórmula 25]



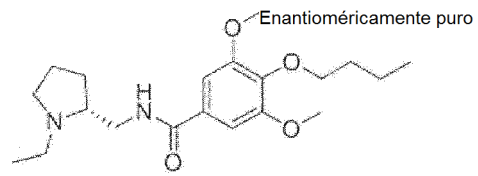
[Fórmula 26]



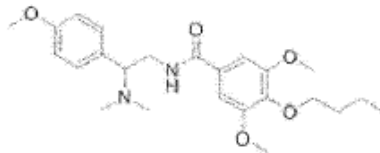
[Fórmula 27]



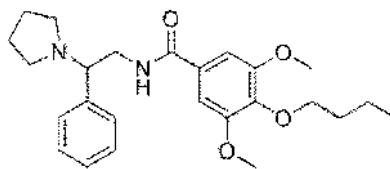
[Fórmula 28]



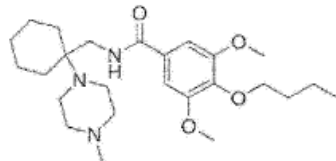
[Fórmula 29]



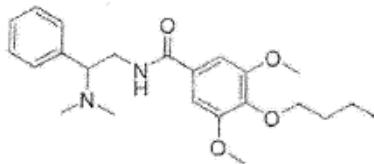
[Fórmula 30]



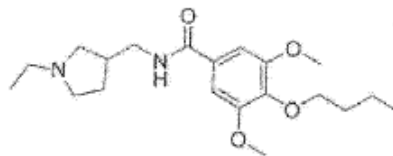
[Fórmula 31]



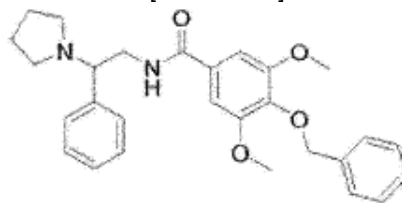
[Fórmula 32]



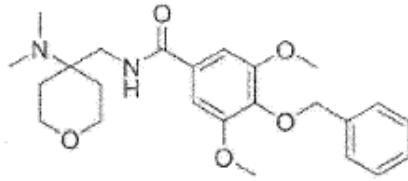
[Fórmula 33]



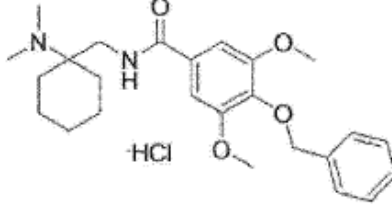
[Fórmula 34]



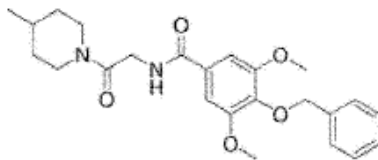
[Fórmula 35]



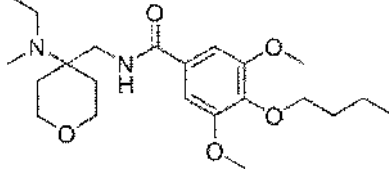
[Fórmula 36]



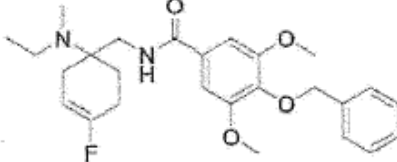
[Fórmula 37]



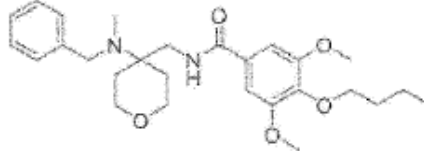
[Fórmula 38]



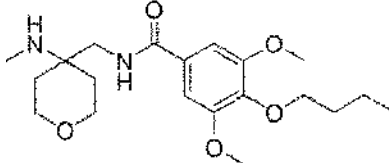
[Fórmula 39]



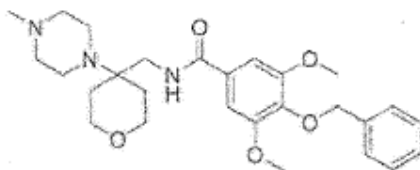
[Fórmula 40]



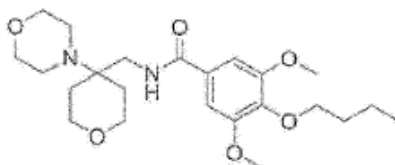
[Fórmula 41]



[Fórmula 42]

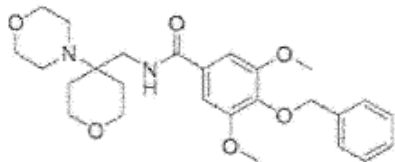


[Fórmula 43]



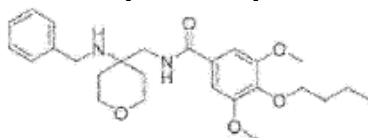
5

[Fórmula 44]

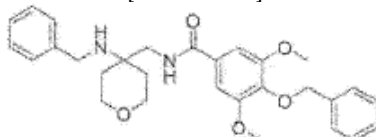


10

[Fórmula 45]



[Fórmula 46]

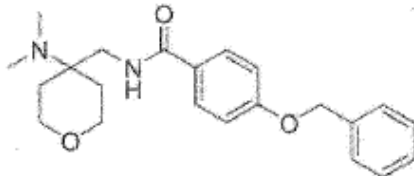


15

De acuerdo con una divulgación, en el derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 anterior, R₁ puede ser NHR₆, R₂, R₃ y R₅ pueden ser cada uno hidrógeno y R₄ puede ser butoxi (-O(CH₂)₃CH₃) o benciloxi (-OCH₂C₆H₅). Los derivados de benzamida o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos representados por la Fórmula 47 a la Fórmula 62 posteriores también se desvelan de este modo.

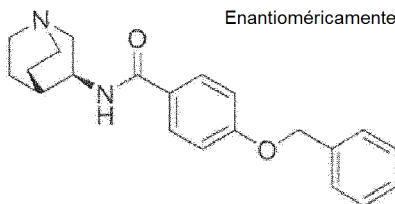
20

[Fórmula 47]



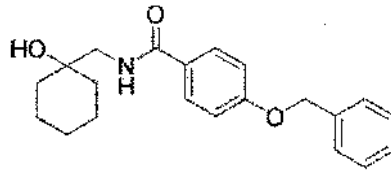
[Fórmula 48]

Enantioméricamente puro

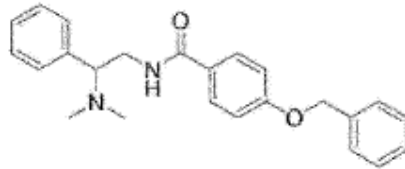


25

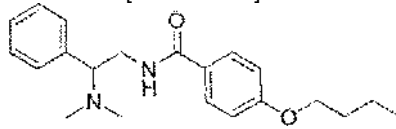
[Fórmula 49]



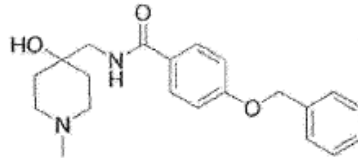
[Fórmula 50]



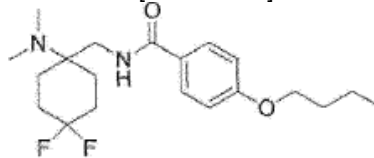
[Fórmula 51]



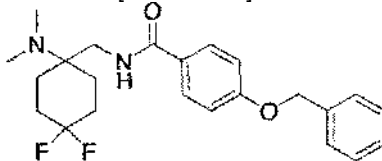
[Fórmula 52]



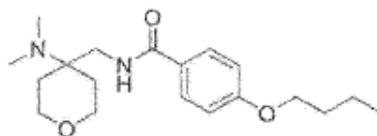
[Fórmula 53]



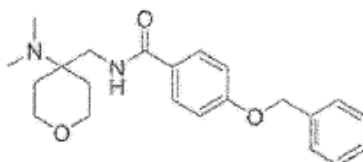
[Fórmula 54]



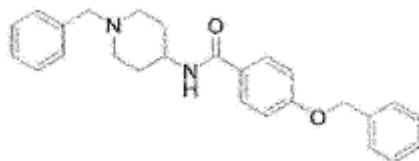
[Fórmula 55]



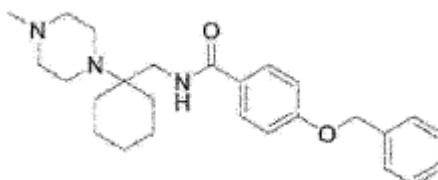
[Fórmula 56]



[Fórmula 57]

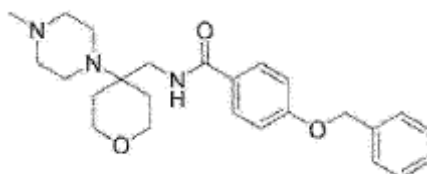


[Fórmula 58]



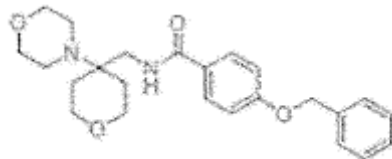
5

[Fórmula 59]

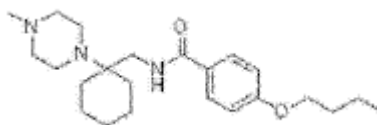


10

[Fórmula 60]

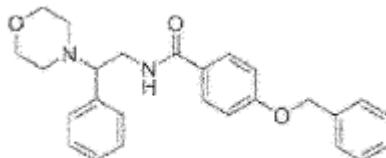


[Fórmula 61]



15

[Fórmula 62]



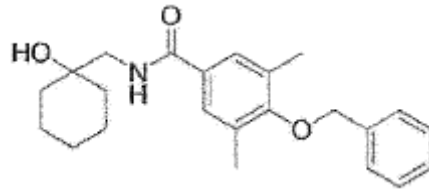
20

De acuerdo con la divulgación de la invención en el derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 anterior, R₁ puede ser NHR₆, R₂ puede ser hidrógeno, R₃ y R₅ pueden ser cada uno metilo (-CH₃), R₄ puede ser butoxi (-O(CH₂)₃CH₃) o benciloxi (-OCH₂C₆H₅). Los derivados de benzamida o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos representados por las Fórmulas 63-71 posteriores también se desvelan de este modo.

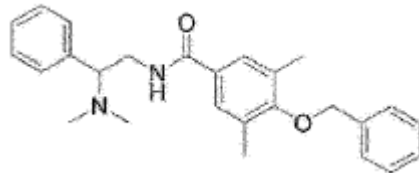
25

La presente invención proporciona los derivados de benzamida o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos representados por las Fórmulas 72 y 73 posteriores.

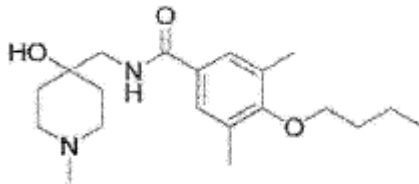
[Fórmula 63]



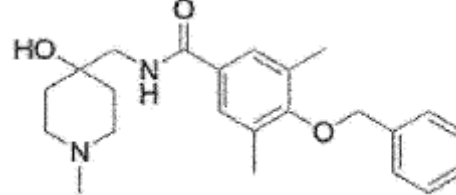
[Fórmula 64]



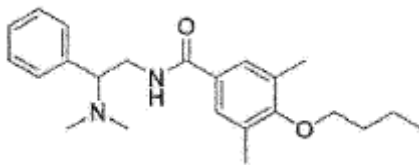
[Fórmula 65]



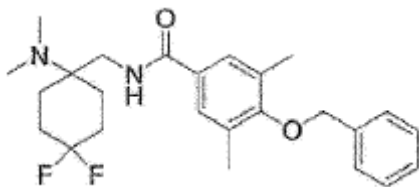
[Fórmula 66]



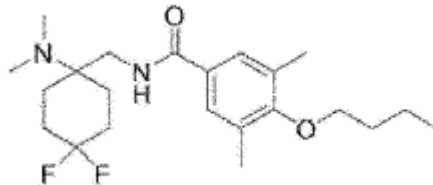
[Fórmula 67]



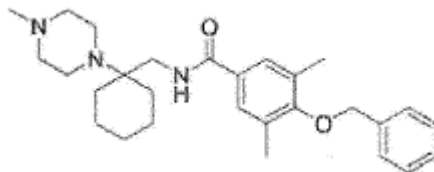
[Fórmula 68]



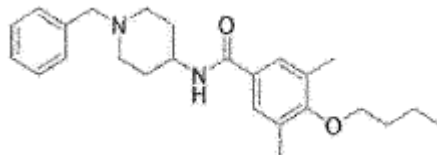
[Fórmula 69]



[Fórmula 70]

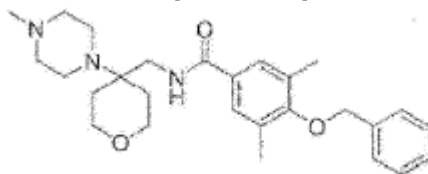


[Fórmula 71]



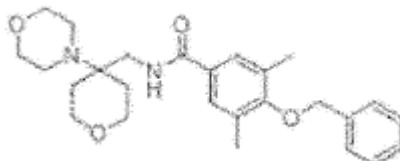
5

[Fórmula 72]

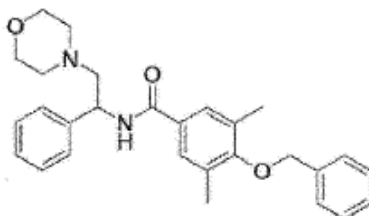


10

[Fórmula 73]

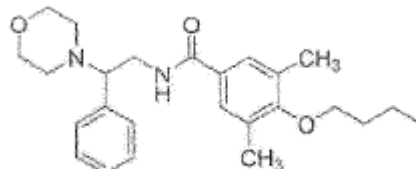


[Fórmula 74]



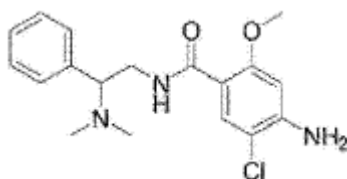
15

[Fórmula 75]

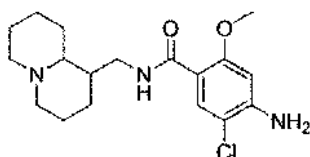


20 De acuerdo con una divulgación, en el derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 anterior, R₁ puede ser NHR₆, R₂ puede ser metoxi (-OCH₃), R₃ puede ser hidrógeno, R₄ puede ser un grupo amino (-NH₂) y R₅ puede ser cloro (-Cl). Los derivados de benzamida o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos representados por la Fórmula 76 a la Fórmula 80 posteriores también se desvelan de este modo:

[Fórmula 76]



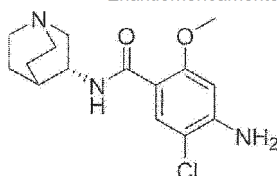
[Fórmula 77]



5

[Fórmula 78]

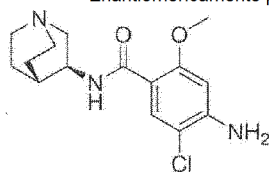
Enantioméricamente puro



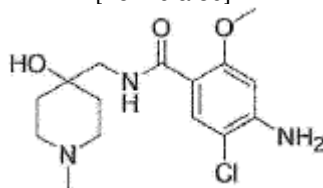
10

[Fórmula 79]

Enantioméricamente puro



[Fórmula 80]

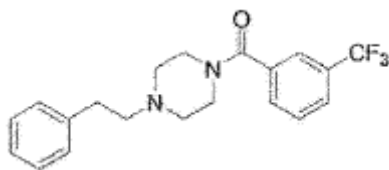


15

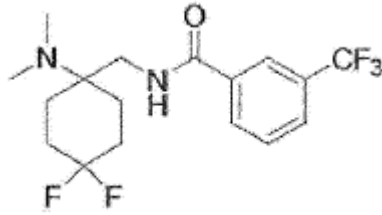
De acuerdo con una divulgación, en el derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 anterior, R₂, R₄ y R₅ pueden ser cada uno hidrógeno y R₃ puede ser trifluorometilo (-CF₃). Los derivados de benzamida o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos representados por la Fórmula 81 a la Fórmula 83 posteriores también se desvelan de este modo.

20

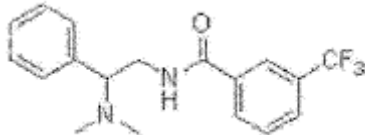
[Fórmula 81]



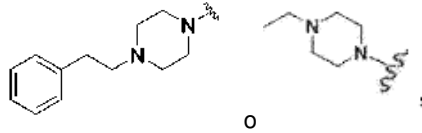
[Fórmula 82]



[Fórmula 83]

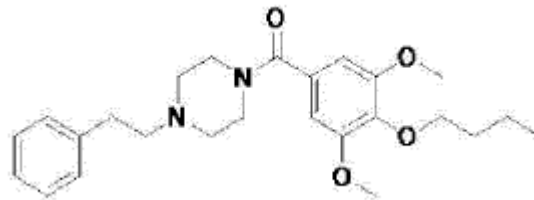


5 De acuerdo con una divulgación, en el derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 anterior, R₁ puede ser

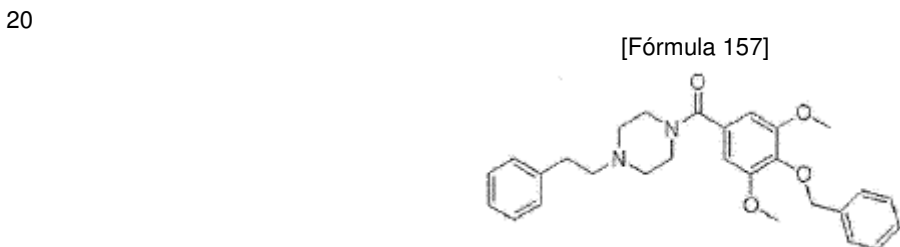
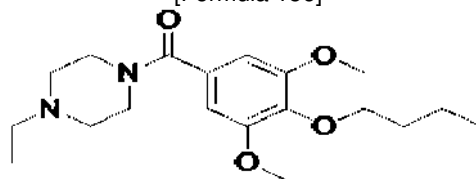


10 R₂ puede ser hidrógeno, R₃ y R₅ pueden ser cada uno metoxi (-OCH₃), R₄ puede ser butoxi (-O(CH₂)₃CH₃) o benciloxi (-OCH₂C₆H₅). Los derivados de benzamida o sal farmacéuticamente aceptables de los mismos representados por la Fórmula 155 a la Fórmula 157 posteriores también se desvelan de este modo.

[Fórmula 155]



[Fórmula 156]

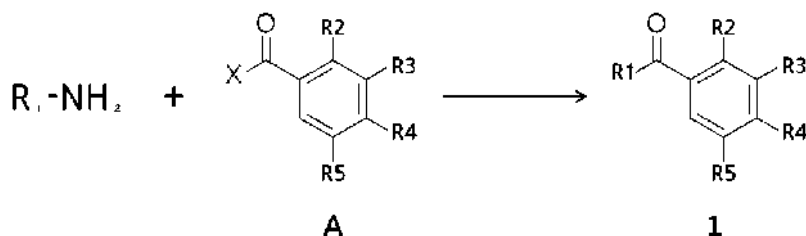


[Fórmula 157]

25 Un nuevo compuesto derivado de benzamida de acuerdo con la presente invención puede prepararse por métodos convencionalmente bien conocidos dependiendo de los tipos de sustituyentes del compuesto, por ejemplo, mediante un método ilustrado en el siguiente esquema de reacción. Puesto que el método de preparación con el siguiente esquema de reacción se propone únicamente a modo de ilustración y obviamente se entiende que los expertos en la materia pueden formar fácilmente modificaciones usando sustituyentes específicos, un método para la preparación del compuesto derivado de benzamida de acuerdo con la presente invención no está limitado particularmente al

método ilustrado por el siguiente esquema de reacción y la definición del sustituyente en el Esquema de reacción 1 es sustancialmente la lista que la descrita en la Fórmula 1 anterior, hasta una definición más detallada.

[Esquema de reacción 1]



5

en el que X es OH o Cl.

10 De acuerdo con una realización de la presente invención, como se describe en los Esquemas de reacción en 2 a 86, después de hacer reaccionar un compuesto de amina representado por R₁-NH₂ con un compuesto de ácido benzoico representado por la Fórmula A en un disolvente orgánico, el disolvente orgánico se retira a presión reducida para obtener una capa orgánica, seguido de separación y purificación a través de cromatografía, dando así como resultado en un nuevo derivado de benzamida. El disolvente orgánico usado en el presente documento puede incluir, pero sin limitación, diisopropilamina, trietilamina, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, etc.

15

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se demuestra que un compuesto novedoso y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la presente invención tienen actividad que afecta simultáneamente tanto a una diana de GlyT2 como a una diana de 5HT2A, obteniendo de ese modo efectos en múltiples dianas.

20

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se demuestra que el derivado novedoso de benzamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la presente invención tienen excelente eficacia en la supresión del dolor neuropático con experimentos en modelos de dolor para tejido y cuerpo vivo. En particular, con respecto al desarrollo de un compuesto de supresión del dolor neuropático central, el modelo de Chung (modelo SNL-ligamiento de nervios espinales) ampliamente usado como método de referencia mostró excelente eficacia de supresión del dolor (véanse las figuras 1 a 22). Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, como se obtuvo un efecto deseado incluso en un experimento de dolor usando un modelo de formalina, se demostró que el compuesto de la invención puede funcionar de forma eficaz para suprimir diversos dolores incluyendo dolor nocisensible, dolor crónico, etc., así como dolor neuropático (véanse las figuras 23 y 24).

30

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se demuestra que el derivado novedoso de benzamida y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tienen actividad en múltiples dianas que afecta simultáneamente tanto a una diana de GlyT2 como a una diana de 5HT2A, mostrando de ese modo efectos sinérgicos en términos de eficacia de supresión del dolor. Para identificar los efectos sinérgicos en términos de actividad en múltiples dianas, cada uno de los modelos animales de dolor (modelo de Chung y modelo de formalina) se trata usando MDL11939 como antagonista de 5-HT2A y ORG2553 como antagonista de GlyT2, respectivamente, o como una combinación de los mismos. Como resultado, cuando se usa en solitario un antagonista de 5-HT2A o un antagonista de GlyT2, se muestra ausencia o muy poco efecto de alivio del dolor. Por otro lado, usar una combinación de ambos antagonistas demuestra un efecto de alivio del dolor notablemente mejorado (véanse las figuras 25 y 26).

40

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, se aplica un mecanismo y concepto de tratamiento establecido con respecto al dolor al prurito. Como resultado de experimentos adicionales realizados en un modelo de prurito, se demuestra que un compuesto y sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención muestra efectos supresor de prurito, es decir, eficacia antiprurítica, así como efecto supresor del dolor y, por lo tanto, puede funcionar de forma eficaz como una composición para el tratamiento o la prevención del prurito incluyendo dermatitis atópica (véanse las figuras 27 y 28).

45

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención se refiere a una composición para el tratamiento o la prevención del dolor o el prurito.

50

La administración de la composición para el tratamiento o la prevención de acuerdo con la presente invención puede incluir administrar el derivado de benzamida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención en solitario. Sin embargo, la composición anterior puede administrarse generalmente además en una forma de mezcla farmacéutica, que se prepara adecuadamente en una formulación para usos específicos y fines preferibles mezclando la composición anterior con cualquier aditivo tal como un excipiente, aglutinante, lubricante, disgregante, material de recubrimiento, emulsionante, suspensión, disolvente, estabilizante, potenciador de la

55

absorción y/o fuente de pomada. La mezcla puede usarse para administración oral, inyección, administración rectal o remedio externo. En el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" significa una composición que está permitida psicológicamente y, cuando se administra al ser humano, generalmente no induce trastornos gastrointestinales, respuestas alérgicas tales como mareo u otras respuestas similares.

5 Una formulación de administración oral puede incluir, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras o blandas de gelatina, líquidos, emulsiones o suspensiones. La administración puede incluir: administración rectal, por ejemplo, usando un supositorio; administración local o transdérmica, por ejemplo, en forma de pomada, crema, parche, gel o líquido; o administración no oral, por ejemplo, usando una solución de inyección para administración sistémica o administración medular.

15 Para fabricar un comprimido, comprimido recubierto, gragea o cápsula dura o blanda de gelatina, el derivado de benzamida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede mezclarse además con un excipiente inorgánico u orgánico farmacéuticamente inerte (o vehículo farmacéuticamente aceptable). Los ejemplos del excipiente adecuado para fabricar el comprimido, comprimido recubierto, gragea, cápsula dura o blanda de gelatina o similar pueden incluir lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo. Los ejemplos de un excipiente adecuado para fabricar la cápsula blanda de gelatina pueden incluir un aceite vegetal, cera, grasa, poliol semisólido o líquido. Sin embargo, la cápsula blanda de gelatina opcionalmente no necesita ningún excipiente dependiendo de las características de los ingredientes activos. Para fabricar productos líquidos y de jarabe, el excipiente útil en este documento puede incluir, por ejemplo, agua, poliol, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Los ejemplos del excipiente útil en la fabricación de una solución para inyección pueden incluir agua, alcohol, poliol, glicerina y aceite vegetal. Los ejemplos del excipiente útil en la fabricación de formulaciones aplicables de forma local o transdérmica así como supositorios pueden incluir aceite o aceite endurecido, cera, grasa y poliol semisólido o líquido.

25 La composición de la presente invención puede incluir además un conservante, disolvente, estabilizante, agente humectante, emulsionante, edulcorante, colorante, agente aromático, sal de control de la presión osmótica, un tampón, agentes de recubrimiento, agente de alivio de la tensión, agente regulador isotónico o antioxidante, y puede incluir además otros medicamentos terapéuticamente valiosos.

30 Por consiguiente, una formulación farmacéutica para administración oral puede incluir granulados, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras, suspensiones o emulsiones, mientras que una formulación para administración no oral puede incluir, por ejemplo, una formulación en una solución estéril para administración intravenosa, intramuscular o subcutánea, y puede incluir además otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosas para preparar una solución isotónica. Como alternativa, puede administrarse una formulación de supositorio o de óvulo vaginal, o pueden adoptarse otras formulaciones para uso externo en cualquier forma de parche, loción, crema, pomada o polvo espolvoreable.

40 Se entiende que una dosificación apropiada de la composición de la invención puede determinarse de acuerdo con diferentes parámetros relacionados incluyendo, por ejemplo, el método de formulación, la manera de administración, la edad, género, peso corporal y/o estado de la enfermedad, gravedad del paciente, alimentación, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, sensibilidad de reacción, etc. Por lo tanto, la dosificación no restringe el alcance de la presente invención en ninguna condición o aspecto.

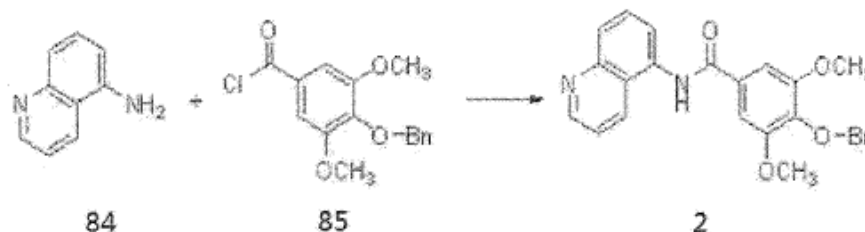
45 Ejemplo

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle por medio de ejemplos. Sin embargo, los siguientes ejemplos se dan para describir más concretamente la presente invención y no deben interpretarse como una limitación del ámbito de la presente invención.

50 [Ejemplo 1]

Ejemplo Preparativo 1: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 2 (VVZ-001)

55 [Esquema de reacción 2]



Como se muestra en el esquema de reacción 2 anterior, después de enfriar una solución de 5-aminoquinolina representada por la Fórmula 84 (439,93 mg, 3,05 mmol, adquirido de TCI Co.) y trietilamina (0,95 ml, 6,78 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente una solución de cloruro del ácido 4-n-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (1,04 g, 3,39 mmol) en THF (15 ml) a la solución fría anterior. Después de agitar la solución preparada a la misma temperatura durante 30 minutos, esta solución se dejó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de filtrar y de retirar un precipitado generado durante la reacción, la solución restante se diluyó con cloroformo y se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación y secado con sulfato sódico (anhidro). Un concentrado que quedaba después de retirar el disolvente a presión reducida se recrystalizó usando acetato de etilo y hexano, dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 2 como un producto deseado (VVZ-001; 1,08 g, rendimiento del 77 %).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

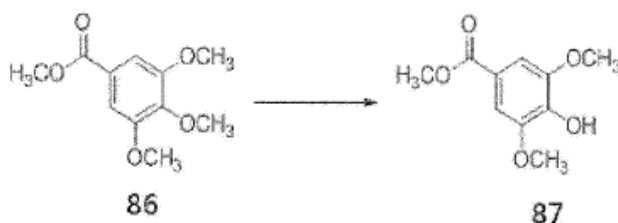
F_r (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,3;

HRMS (EI+) calc. para C₂₅H₂₂N₂O₄ ([M+]) 414,1580,

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,89 (s, 6 H), 5,02 (s, 2 H), 7,32 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,38 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,43 (s, 2 H), 7,48 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,56 (dd, 1 H, J = 8,5 Hz, 8,5 Hz), 7,66 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,81 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,97 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 8,35 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,94 (dd, 1 H, J = 4,0 Hz, 4,0 Hz), 10,48 (s, 1 H).

El compuesto representado por la Fórmula 85 usado en el presente documento se sintetizó a través de la siguiente reacción química de cuatro (4) etapas después de partir de 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo adquirido de Sigma-Aldrich Co.

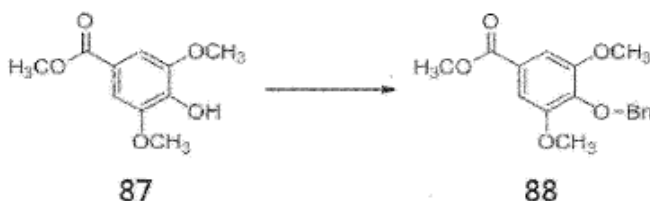
ETAPA 1: Preparación de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoato de metilo



Se añadió lentamente cloruro de aluminio (III) (7,22 g, 54,1 mmol) a 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo representado por la Fórmula 86 (3,50 g, 15,5 mmol, adquirido de Sigma-Aldrich Co.) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la solución se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución 2 N de ácido clorhídrico, seguido de separación para formar una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío restante se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 20:1, v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de fenol representado por la Fórmula 87 como un producto deseado (3,20 g, 98 %). Se proporcionan los datos de análisis del producto anterior de la siguiente manera.

F_r (acetato de etilo <55>/hexano, 1:1) 0,4;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 9 H), 7,22 (s, 2 H).

ETAPA 2: Preparación de 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoato de metilo



Una mezcla de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoato de metilo representado por la Fórmula 87 (7,00 g, 33,00 mmol), bromuro de bencilo (4,31 ml, 36,29 mmol), carbonato potásico (5,02 mg, 36,29 mmol) y yoduro potásico (547,60 mg, 3,30 mmol) en DMF (60 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de disminuir la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, de retirar los sólidos a través de filtración, (lavando los mismos con acetona) y de añadir acetato de etilo al concentrado restante, el concentrado se lavó consecutivamente con agua y una solución 5 N de ácido clorhídrico. Después de separar una capa orgánica, de secar la misma con sulfato de magnesio (anhidro) y de retirar el disolvente a presión reducida, la mezcla concentrada obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1:5) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de n-benciléter representado por la Fórmula 88 (8,28 g, 83 %) como un producto deseado. Los datos

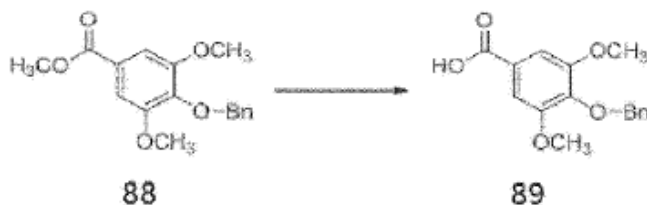
del análisis del producto se proporcionan de la siguiente manera.

Fr (acetato de etilo <60>/hexano, 1:5) 0,4;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 6 H), 3,84 (s, 3 H), 4,99 (2, 2 H), 7,23 (s, 2 H), 7,30 (t, 1 H, J = 7,0 Hz), 7,35 (t, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,44 (d, 2 H, J = 6,0 Hz).

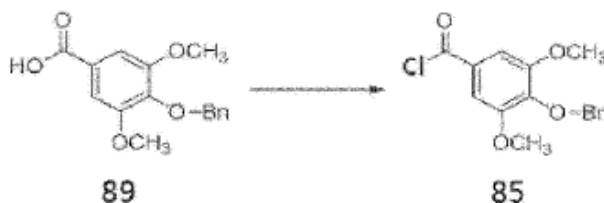
5

ETAPA 3: Preparación de ácido 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico



- 10 Después de agitar una solución de 4-n-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoato de metilo representada por la Fórmula 88 (8,61 g, 28,46 mmol) disuelta en una solución de hidróxido potásico (KOH, 44 %, 20 ml) y metanol (185 ml) a 65 °C durante 2 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla concentrada restante se disolvió de nuevo en agua y se lavó con éter etílico (x 3) para formar una solución acuosa. Añadiendo una solución 5 N de ácido clorhídrico a la solución formada para alcanzar pH 1 y se obtuvo un precipitado generado durante este proceso a través de filtración. El precipitado obtenido se lavó con agua y se secó, seguido de recristalización en metanol (20 ml). Como resultado, se obtuvo ácido benzoico representado por la Fórmula 89 como un producto deseado (6,98 g, 85 %). Los datos del análisis de este producto se proporcionan de la siguiente manera:
- 15 Fr (acetato de etilo <65>/hexano, 1:2) 0,1;
- 20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 6 H), 4,98 (s, 2 H), 7,23 (s, 2 H), 7,30 (t, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,36 (t, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,44 (d, 2 H, J = 7,5 Hz).

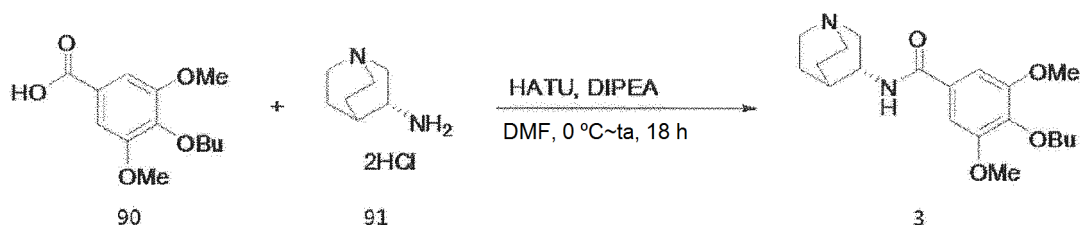
ETAPA 4: Preparación de cloruro del ácido 4-n-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico



- 25 Después de agitar una mezcla de reacción preparada añadiendo una gota de DMF a una solución de ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representada por la Fórmula 89 (1,0 g, 3,47 mmol) y cloruro del ácido oxálico (1,51 ml, 17,34 mmol) en diclorometano (11 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno, el disolvente se retiró a presión reducida para formar un concentrado (1,04 g, 98 %). Este concentrado se usó en el esquema de reacción 2 anterior sin purificación adicional.
- 30

Ejemplo Preparativo 2: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 3 (VVZ-002)

[Esquema de reacción 3]



35

Se añadió lentamente ácido 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (2 g, 7,87 mmol) a una solución de cloruro de (R)-3-aminoquinuclidina representado por la Fórmula 91 (1,57 g, 7,87 mmol, adquirido de Sigma-Aldrich Co.) y diisopropiletilamina (4,11 ml, 23,60 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y, después de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 2,84 g, 7,47 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de retirar el disolvente de reacción a presión reducida, se añadió cloroformo/metanol (9:1) al

40

concentrado restante para preparar una solución y la solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio (MgSO_4), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol/solución de amoníaco, 10:1:0,01) usando gel de sílice (SiO_2), dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida proporcionado de la siguiente manera.

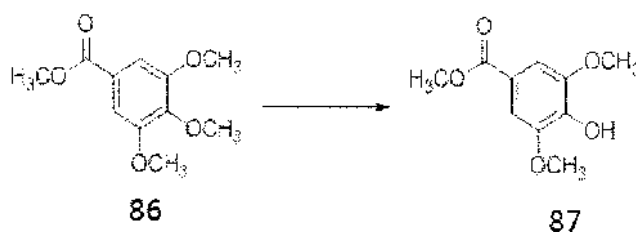
F_r (cloroformo/metanol/trietilamina, 10:1:0,1, v/v/v) 0,14;

HRMS (EI+) calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M}^+]$) 362,2205, encontrado 362,2209

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,91 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,28-1,33 (m, 1 H), 1,39-1,47 (m, 2 H), 1,56-1,62 (m, 4 H), 1,76-1,78 (m, 1 H), 1,86-1,87 (m, 1 H), 2,62-2,73 (m, 4 H), 2,85-2,89 (m, 1 H), 3,08-3,13 (m, 1 H), 3,82 (s, 6 H), 3,88 (t, 2 H, $J = 6,5$ Hz), 7,14 (s, 2 H), 8,12 (d, 1 H, $J = 7,0$ Hz).

El compuesto representado por la Fórmula 90 usado aquí se sintetizó a través de la siguiente reacción química de tres (3) etapas después de partir de 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo adquirido de Sigma-Aldrich Co.

ETAPA 1: Preparación de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoato de metilo

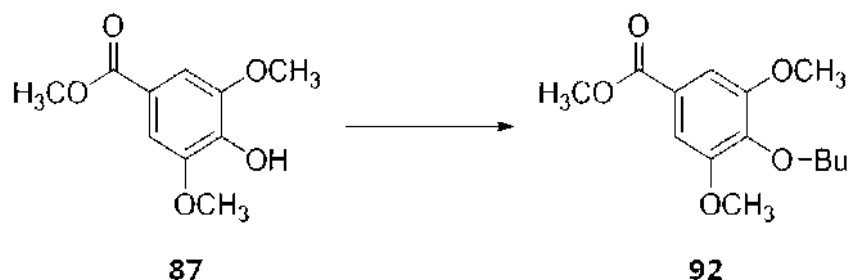


Se añadió lentamente cloruro de aluminio (III) (7,22 g, 54,1 mmol) a 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo representado por la Fórmula 86 (3,50 g, 15,5 mmol, adquirido de Sigma-Aldrich Co.) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, la solución obtenida se diluyó con cloroformo y se lavó con una solución 2 N de ácido clorhídrico, seguido de separación para formar una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 20:1, v/v) usando gel de sílice (SiO_2), dando como resultado un compuesto de fenol representado por la Fórmula 87 como un producto deseado (3,20 g, 98 %). Los datos del análisis del producto se proporcionan de la siguiente manera.

F_r (acetato de etilo <55>/hexano, 1:1) 0,4;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,81 (s, 9 H), 7,22 (s, 2 H).

ETAPA 2: Preparación de 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoato de metilo



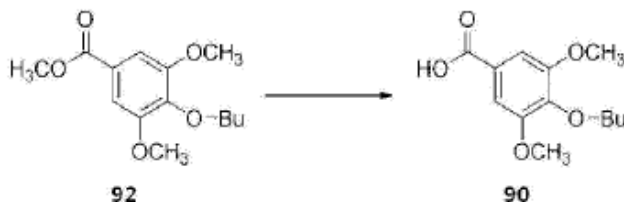
Una mezcla de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoato de metilo representado por la Fórmula 87 (5 g, 23,56 mmol), 1-bromobutano (2,80 ml, 25,92 mmol), carbonato potásico (3,58 mg, 25,92 mmol) y yoduro potásico (547,60 mg, 3,30 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de disminuir la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, de retirar los sólidos a través de filtración y de añadir acetato de etilo al filtrado restante, el filtrado se lavó consecutivamente con agua y una solución 5 N de ácido clorhídrico. Después de separar una capa orgánica y de secar la misma con sulfato de magnesio, el disolvente se retiró a presión reducida para formar una mezcla de concentrado, que a su vez, se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1:5) usando gel de sílice (SiO_2), dando como resultado un compuesto de n-butiléter representado por la Fórmula 92 como un producto deseado (6,20 g, 94 %). Los datos del análisis del producto se proporcionan de la siguiente manera:

F_r (acetato de etilo <60>/hexano, 1:5) 0,5;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz), 1,41 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 3,80 (s, 6 H), 3,83 (s, 3 H),

3,90 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 7,21 (s, 2 H).

ETAPA 3: Preparación de ácido 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico



5

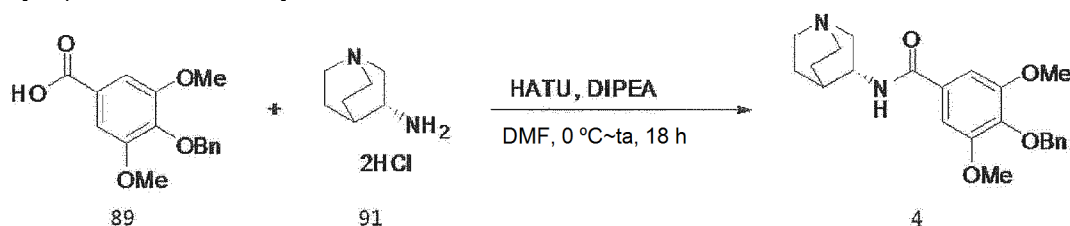
Después de agitar una solución de 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoato de metilo representado por la Fórmula 92 (5,83 g, 21,74 mmol) disuelto en una solución de hidróxido potásico (KOH, 44 %, 10 ml) y metanol (120 ml) a 65 °C durante 2 horas, la solución preparada se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla de concentrado se disolvió de nuevo en agua y se lavó con éter etílico (x 3). Después, se añadió una solución 5 N de ácido clorhídrico a la solución preparada anterior para alcanzar pH 1, y se obtuvo un precipitado generado durante este proceso a través de filtración. El precipitado obtenido se lavó varias veces usando agua y se secó, seguido de recristalización usando metanol (20 ml), dando como resultado ácido benzoico representado por la Fórmula 90 como un producto deseado (4,28 g, 78 %). Los datos del análisis del producto se proporcionan de la siguiente manera:

F_r (acetato de etilo <65>/hexano, 1:2) 0,2;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,91 (t, 3 H, J = 7,3 Hz), 1,43 (m, 2 H), 1,60 (m, 2 H), 3,81 (s, 6 H), 3,91 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 7,22 (s, 2 H).

20 **Ejemplo Preparativo 3: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 4 (VVZ-003)**

[Esquema de reacción 4]

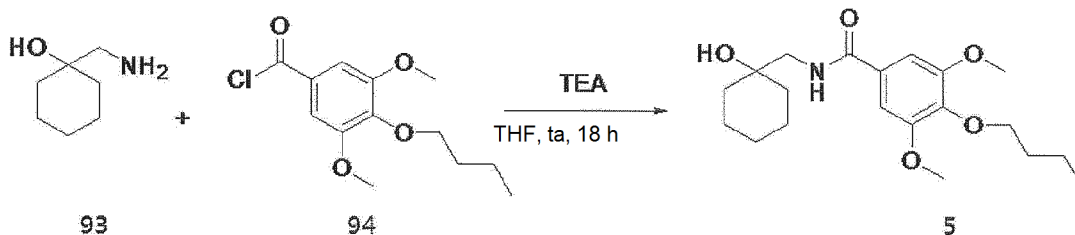


25 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (100,00 mg, 0,347 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y clorhidrato de (R)-3-aminoquinuclidina representado por la Fórmula 91 (69,07 mg, 0,347 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 4. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 4 como un producto deseado (WZ-003; 46,40 mg, rendimiento del 33,7 %).

30 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera. RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,55(m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 4,13 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 7,18~7,48 (m, 7H).

35 **Ejemplo Preparativo 4: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 5 (VVZ-004)**

[Esquema de reacción 5]



40 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 1, y se usaron 1-aminometil-1-ciclohexanol representado por la Fórmula 93 (28 mg, 0,220 mmol) y cloruro del ácido 4-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 94 (60 mg, 0,220 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 5. Como resultado, se

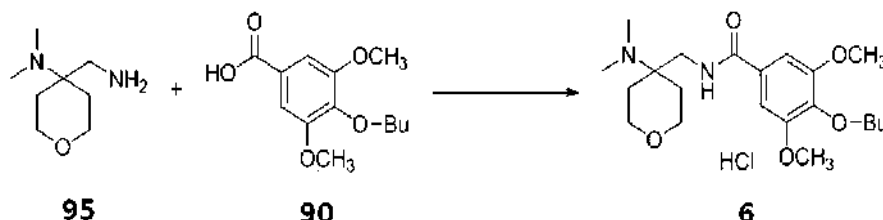
obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 5 como un producto deseado (WZ-004; 61,00 g, rendimiento del 75,9%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida de la siguiente manera.

5 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,98(t, 3H), 1,48~1,72 (m, 14H), 3,43 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,99 (t, 2H), 7,2 (s, 2H).

Ejemplo Preparativo 5: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 6 (VVZ-005)

[Esquema de reacción 6]



10

Se añadió lentamente ácido 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (6 g, 23,60 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 anterior a una solución de 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-amina representada por la Fórmula 95 (3,73 g, 23,60 mmol) y diisopropiletilamina (12,36 ml, 70,78 mmol) en DMF (80 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 8,97 g, 23,60 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo al concentrado restante para preparar una solución. La solución preparada se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después, tras secar la capa orgánica con sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 10:1) usando gel de sílice (SiO₂). Después de disolver el producto orgánico obtenido en acetato de etilo, se le añadió una solución 2 M de cloruro de éter etílico (14,16 ml, 28,31 mmol), seguido de agitación a 45 °C durante 15 minutos. Posteriormente, el disolvente se filtró para obtener un producto en forma de polvo y el producto se recrystalizó en etanol-metanol para producir así un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 6 como un producto deseado (WZ-005; 6,77 g, rendimiento del 66%).

15

20

25

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

F_r(cloroformo/metanol, 10:1, v/v) 0,5;

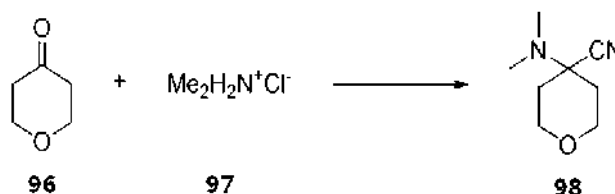
30 HRMS (EI+) calc. para C₂₁H₃₅ClN₂O₅ ([M+]) 430,2234,

RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,96 (t, 3 H, J = 5,8 Hz), 1,48-1,53 (m, 2 H), 1,65-1,69 (m, 2 H), 1,95-1,98 (m, 4 H), 2,97 (s, 6 H), 3,72-3,77 (m, 2 H), 3,89 (s, 6 H), 3,97-4,02 (m, 6 H), 7,26 (s, 2 H).

35

El compuesto representado por la Fórmula 95 y usado aquí se sintetizó a través de la siguiente reacción química de dos (2) etapas después de partir de cloruro de dimetilamina adquirido de Sigma-Aldrich Co., así como tetrahydro-4H-piran-4-ona adquirida de TCI Co.

ETAPA 1: Preparación de 4-(dimetilamino)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo



40

Después de mezclar tetrahydro-4H-piran-4-ona representada por la Fórmula 96 (10 g, 99,88 mmol) y cloruro de dimetilamina representado por la Fórmula 97 (8,14 g, 99,88 mmol), se le añadieron 50 ml de una solución de cianato potásico (6,50 g, 99,88 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y, adicionalmente, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de terminar la reacción y de añadirle carbonato potásico sólido, la mezcla se lavó consecutivamente con éter etílico y una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. Como resultado, se produjo un compuesto de nitrilo representado por la Fórmula 98 (14,763 g, 96 %). Los datos del análisis de este producto se proporcionan de la siguiente manera.

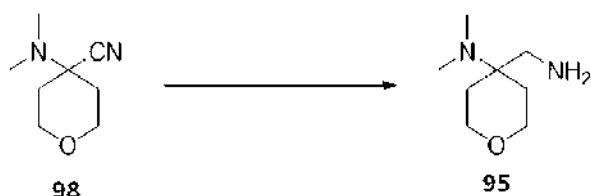
45

50

F_r (acetato de etilo/hexano, 1:1, v/v) 0,6;

RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,69 (dt, 2 H, J = 12,8, 4,0 Hz), 2,11 (dd, 2 H, J = 16,0, 2,5 Hz), 2,34 (s, 6 H), 3,58 (td, 2 H, J = 12,1, 2,2 Hz), 3,99 (dt, 2 H, J = 12,5, 3,7 Hz).

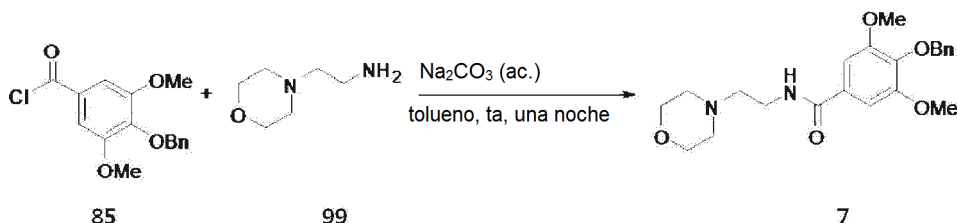
ETAPA 2: Preparación de 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-amina



- 5 Una solución de 4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo representado por la Fórmula 98 (5,79 g, 37,54 mmol) disuelto en éter etílico (80 ml) se añadió a una solución de hidruro de litioaluminio (2,85 g, 75,07 mmol) en éter etílico (300 ml) a temperatura ambiente. Después de hacer reaccionar esta mezcla a reflujo durante 2 días, de enfriar a temperatura ambiente y de inactivar la misma usando 15 ml de agua, el contenido tratado se filtró para obtener una solución. A partir de la solución, el disolvente se retiró a presión reducida. Como resultado, se produjo un compuesto de amina representado por la Fórmula 95 (4,65 g, 78 %). Los datos del análisis del producto se proporcionan de la siguiente manera.
- 10 F_r (acetato de etilo/metanol, 10:1, v/v) 0,01;
 RMN ^1H (500 MHz, MeOD- d_4) δ 1,51-1,54 (m, 2 H), 1,74-1,79 (m, 2 H), 2,29 (s, 6 H), 2,82 (s, 2 H), 3,52-3,57 (m, 2 H), 3,78-3,83 (m, 2 H).

Ejemplo Preparativo 6: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 7 (VVZ-006)

[Esquema de reacción 7]



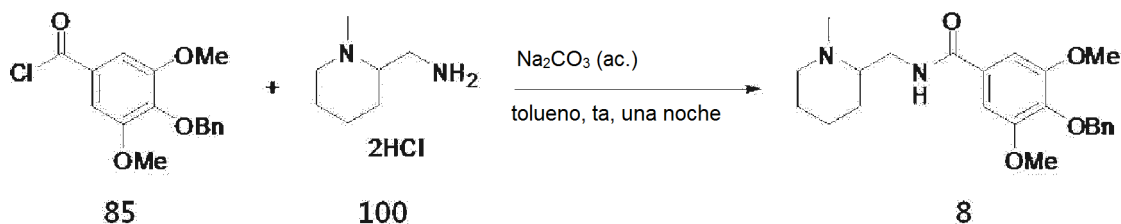
- 20 En primer lugar, se prepararon cloruro del ácido 4-benzyloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (61,30 mg, 0,200 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y 4-(2-aminoetil)morfolina representada por la Fórmula 99 (31,22 mg, 0,240 mmol) en una solución 0,2 M, respectivamente, usando un disolvente de tolueno. Después de añadir una solución 1 M de carbonato sódico y una solución 0,2 M de cloruro de acilo a las soluciones anteriores, la mezcla se batió vigorosamente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de terminar la reacción, una capa acuosa se descartó usando una boquilla con filtro mientras la capa orgánica se movía hacia un tubo de cartucho (6 ml, ácido benzenosulfónico, 904030-WJ, UCT) usando acetato de etilo. Las impurezas se retiraron usando metanol (15 ml), mientras se realizaba separación y purificación usando una solución de elusión (acetato de etilo/metanol/trietilamina, 20:2:1, v/v/v) para producir un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 7 como un producto deseado (WZ-006; 79,10 mg, rendimiento del 98,8%).
- 25
- 30

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ^1H (MeOD- d_4) δ 2,56(m, 4H), 2,61 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,88 (s, 6H), 5,01 (s, 2H), 7,17~7,46 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 7: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 8 (VVZ-009)

[Esquema de reacción 8]



- 40 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron cloruro del ácido 4-benzyloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (61,340 mg, 0,200 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y un compuesto representado por la Fórmula 100 (48,27 mg, 0,240 mmol) de acuerdo con el

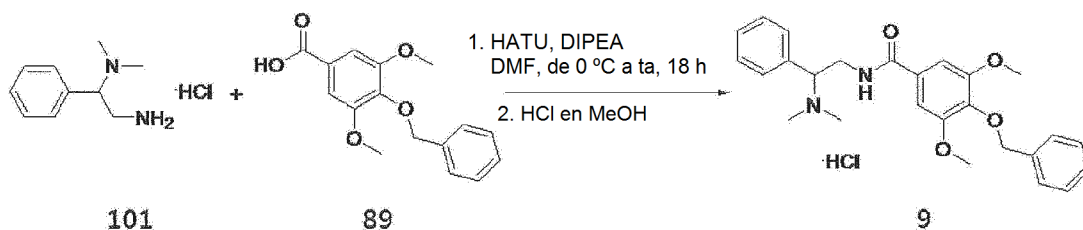
esquema de reacción 8. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 8 como un producto deseado (WZ-009; 57,00 mg, rendimiento del 71,5%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

- 5 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,38(m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 5,05 (s, 2H), 7,19~7,46 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 8: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 9 (VVZ-010)

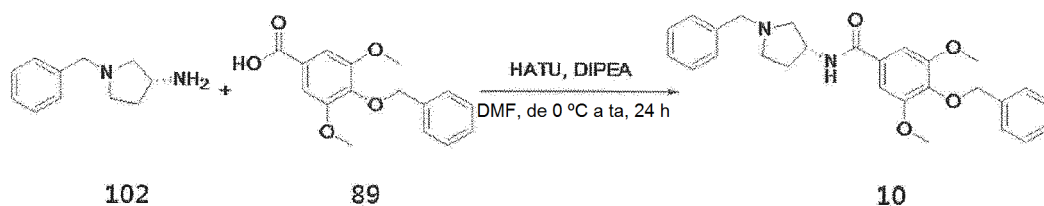
10 [Esquema de reacción 9]



Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 101, es decir, cloruro de N,N-dimetil-1-fenil-etano-1,2-diamina (40,14 mg, 0,200 mmol) así como un compuesto representado por la Fórmula 89 (57,660 mg, 0,200 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 9. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 9 como un producto deseado (VVZ-010; 52,70 mg, rendimiento del 55,9%).

Ejemplo Preparativo 9: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 10 (VVZ-011)

20 [Esquema de reacción 10]



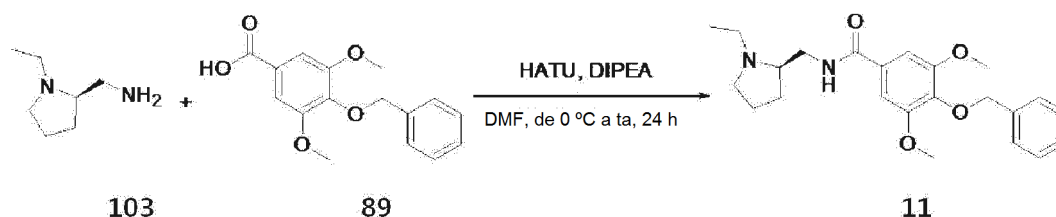
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 102, es decir, (3R)-1-bencilpirrolidina-3-amina (300 mg, 1,702 mmol) así como un compuesto representado por la Fórmula 89, es decir, ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico (539,77 mg, 1,872 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 10. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 10 como un producto deseado (VVZ-011; 756,00 mg, rendimiento del 99,5%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,85 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 3,71 (dd, 2H), 3,87 (s, 6H), 4,56 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 7,15~7,43 (m, 12H).

Ejemplo Preparativo 10: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 11 (VVZ-012)

[Esquema de reacción 11]



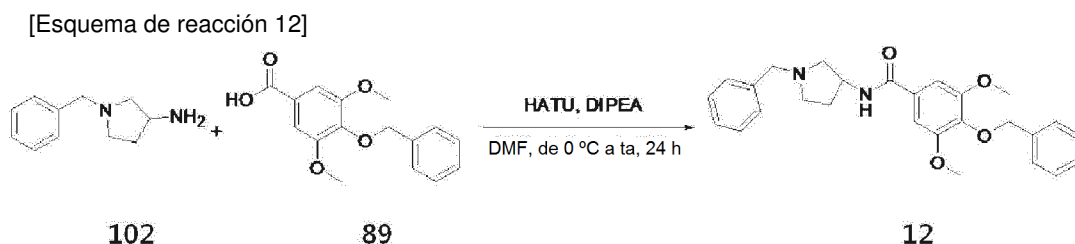
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 103, es decir, [(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metanamina (166,4 mg, 1,298 mmol) así como un compuesto representado por la Fórmula 89, es decir, ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico (411,59 mg, 1,428

mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 11 anterior. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 11 como un producto deseado (WZ-012; 476,20 mg, rendimiento del 92,1%).

- 5 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
 RMN ¹H (DMSO-d₆) d 1,16 (t, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,87 (s, 6H), 5,02 (s, 2H), 7,15~7,43 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 11: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 12 (VVZ-013)

10



- 15 Se añadió lentamente 1-bencilpirrolidina-3-amina representada por la Fórmula 102 (180 mg, 1,02 mmol) a una solución de ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (323,88 mg, 1,12 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 así como diisopropilamina (0,71 ml, 4,09 mmol) en DMF (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y, después de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 388,29 mg, 1,02 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de retirar el disolvente de reacción a presión reducida, se añadió cloroformo (20 ml) al concentrado restante para formar una solución, la solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. La capa orgánica se secó con sulfato sódico (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 12 como un producto deseado (WZ-013; 392,9 mg, rendimiento del 86%).
- 20
- 25

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

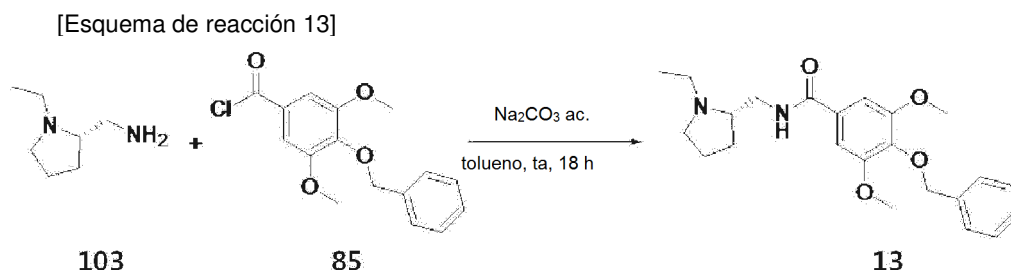
F_r (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,5;

HRMS (EI+) calc. para C₂₇H₃₀N₂O₄ ([M+]) 446,2206,

- 30 RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) d 1,80-1,87 (m, 1 H), 2,32-2,40 (m, 1 H), 2,57 (dd, 1 H, J = 16,5 Hz, 8,5 Hz), 2,63 (dd, 1 H, J = 10,0 Hz, 5,0 Hz), 2,80-2,85 (m, 1 H), 2,89 (dd, 1 H, J = 7,0 Hz, 3,0 Hz), 3,36 (s, 2 H), 3,87 (s, 6 H), 4,53-4,59 (m, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 7,16 (s, 2 H), 7,26-7,38 (m, 8 H), 7,45 (d, 2 H, J = 8,0 Hz).

Ejemplo Preparativo 12: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 13 (VVZ-014)

35



- 40 En primer lugar, se prepararon cloruro del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 y [(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metanamina representada por la Fórmula 103 en una solución 0,2 M, respectivamente, usando un disolvente de tolueno. Se introdujo una solución de amina (1,2 ml, 0,240 mmol) en un vial de 10 ml y se le añadió una solución carbonato sódico (0,4 ml, 0,200 mmol). Posteriormente, se introdujo una solución de cloruro del ácido benzoico (1,0 ml, 0,200 mmol) en el vial, se batió vigorosamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de terminar la reacción, una capa orgánica se movió hacia un tubo de cartucho (6 ml, ácido bencenosulfónico, 904030-WJ, UCT) usando acetato de etilo. Las impurezas se retiraron usando metanol (15 ml) mientras se realizaban separación y purificación usando una solución de elusión (acetato de etilo/metanol/trietilamina, 20:2:1, v/v/v), dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 13 como un producto deseado (WZ-014; 66 mg, rendimiento del 83%).
- 45

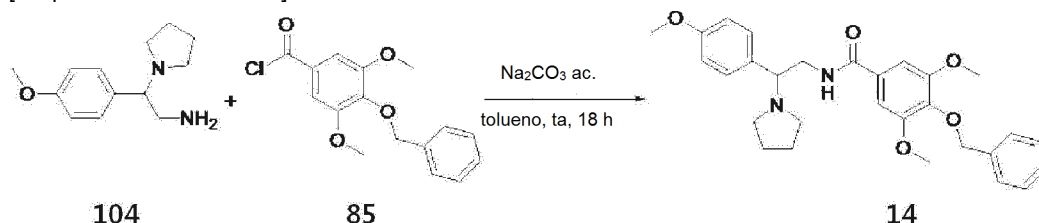
- 50 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) d 1,22(t, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,88 (s, 6H), 5,02 (s, 2H), 7,17~7,46 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 13: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 14 (VZ-015)

5

[Esquema de reacción 14]



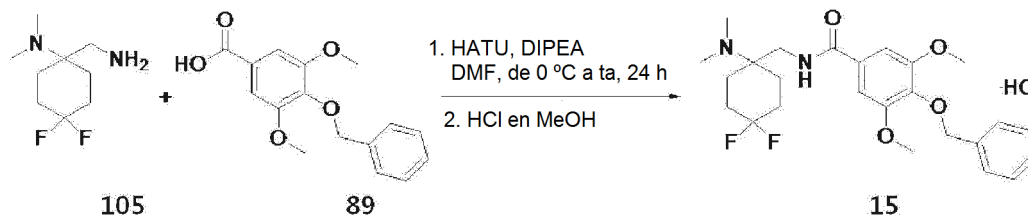
10 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 12, y se usaron cloruro del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 y un compuesto representado por la Fórmula 104, es decir, 2-(4-metoxifenil)-2-(pirrolidin-1-il)etano-1-amina de acuerdo con el esquema de reacción 14. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 14 como un producto deseado (WZ-015; 97,00 mg, rendimiento del 98,9%).

15 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) d 1,80(m, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 2,74 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,85~7,43 (m, 11H).

Ejemplo Preparativo 14: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 15 (VZ-016)

20

[Esquema de reacción 15]



25 Se añadió lentamente 1-(aminometil)-4,4-difluoro-N,N-dimetilciclohexanamina representada por la Fórmula 105 (190 mg, 0,99 mmol) a una solución de ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (327,66 mg, 1,14 mmol) y diisopropiltilamina (0,70 ml, 3,95 mmol) en DMF (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y, después de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 375,75 mg, 0,99 mmol) a la misma, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo (20 ml) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de benzamida alcalinizada representado por la Fórmula 11. Se añadió HCl en MeOH (1,25 M, 0,75 ml, 0,93 mmol) al compuesto de benzamida alcalinizada (360 mg, 0,78 mmol) en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente de reacción se retiró a presión reducida y los sólidos restantes se filtraron y se lavaron con hexano para producir un compuesto de sal de benzamida representado por la Fórmula 15 como un producto deseado (WZ-016; 370 mg, rendimiento del 75%).

40

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de sal de benzamida producido de la siguiente manera.

F_r (si es alcalino, acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,7;

HRMS (EI⁺) calc. para C₂₅H₃₃ClF₂N₂O₄ ([M⁺]) 498,2097,

45 RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) d 1,98-2,23 (m, 8 H), 2,94 (a, 6 H), 3,24 (s, 2 H), 3,90 (s, 6 H), 5,04 (s, 2 H), 7,25 (s, 2 H), 7,27-7,35 (m, 3 H), 7,45 (d, 2 H, J = 9,0 Hz).

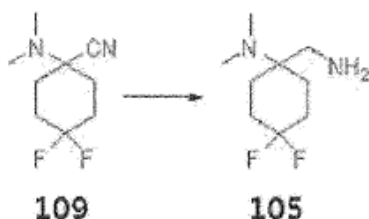
El compuesto representado por la Fórmula 105 y usado aquí se sintetizó a través de la siguiente reacción química de cuatro (4) etapas después de partir de 1,4-dioxaespiro[4,5]decano adquirida de TCI Co.

50 ETAPA 1: Preparación de 8,8-difluoro-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na_2SO_4), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 20:1:0,1, v/v/v) usando gel de sílice (SiO_2), dando como resultado un compuesto de aminonitrilo representado por la Fórmula 109 como un producto deseado (1,296 g, rendimiento del 68 %).

F_r (acetato de etilo <65>/hexano, 1:5) 0,7;
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,94-2,18 (m, 8 H), 2,37 (s, 6 H).

ETAPA 4: Preparación de 1-(aminometil)-4,4-difluoro-N,N-dimetilciclohexanamina



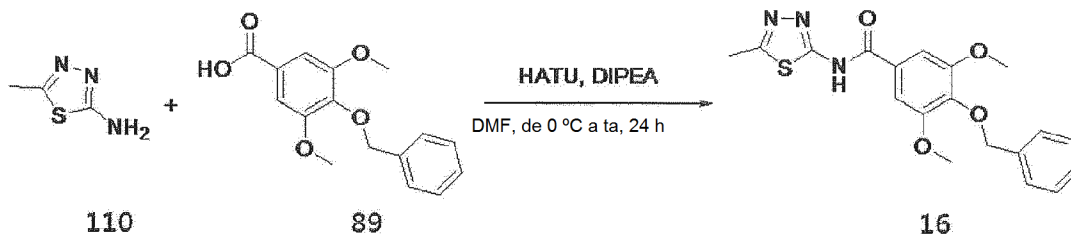
En una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente 1-(dimetilamino)-4,4-difluorociclohexano carbonitrilo representado por la Fórmula 109 (233,3 mg, 1,24 mmol) en éter etílico (4 ml) a hidruro de litioaluminio (141 mg, 3,72 mmol) en éter etílico (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días, se añadió éter etílico (20 ml) a la mezcla a 0 °C, después adicionalmente se le añadió lentamente agua (0,8 ml) a 0 °C, seguido de agitación durante 1 hora. Después de filtrar la mezcla de reacción usando celite, el filtrado se lavó con éter etílico y el disolvente se retiró del filtrado a presión reducida, dando como resultado un compuesto de diamina representado por la Fórmula 105 como un producto deseado (206,8 mg, rendimiento del 87 %).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de diamina producido de la siguiente manera.

F_r (acetato de etilo <60>/hexano, 1:1) 0,1;
 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,56-1,64 (m, 2 H), 1,75-1,87 (m, 4 H), 1,98-2,12 (m, 2 H), 2,31 (s, 6 H), 2,55 (s, 2 H).

25 **Ejemplo Preparativo 15: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 16 (VVZ-017)**

[Esquema de reacción 16]



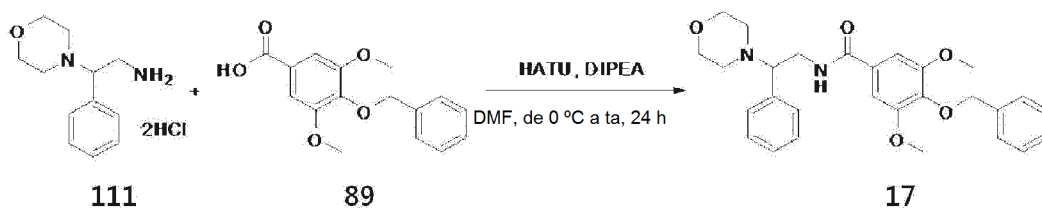
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto, es decir, 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol representado por la Fórmula 110 (76,5 mg, 0,764 mmol) y ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (220,24 mg, 0,764 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 16. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 16 como un producto deseado (WZ-017; 196,50 mg, rendimiento del 76,7%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ^1H (MeOD-d_4) δ 2,70 (s, 3H), 3,93 (s, 6H), 5,07 (s, 2H), 7,28~7,46 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 16: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 17 (VVZ-018)

[Esquema de reacción 17]



5

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron diclorhidrato de 2-morforin-4-il-2-feniletanamina representado por la Fórmula 111 (0,137 g, 0,491 mmol) y ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (0,155 g, 0,540 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 17. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 17 como un producto deseado (WZ-018; 0,248 g, rendimiento del 106,1%).

10

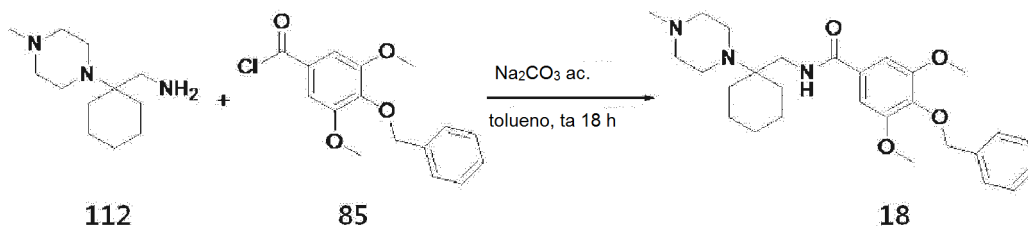
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 2,51(m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 4,08 (dd, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,03~7,44 (m, 10H).

15

Ejemplo Preparativo 17: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 18 (VVZ-019)

[Esquema de reacción 18]



20

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 12, y se usaron cloruro del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (61,350 mg, 0,200 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y 1-[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]metanamina representada por la Fórmula 112 (50,73 mg, 0,240 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 18. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 18 como un producto deseado (WZ-019; 61,5 mg, rendimiento del 63,8%).

25

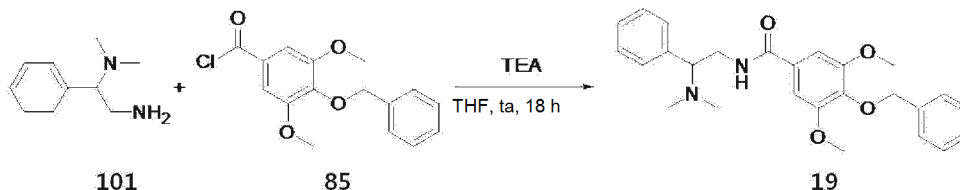
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,41(m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 5,03 (s, 2H), 7,12~7,46 (m, 7H).

30

Ejemplo Preparativo 18: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 19 (VVZ-020)

[Esquema de reacción 19]



35

Después de enfriar N,N-dimetil-1-feniletano-1,2-diamina representada por la Fórmula 101 (292 mg, 1,78 mmol, adquirida de Alfa Aesar Co.) y trietilamina (0,55 ml, 3,95 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente cloruro del ácido 4-n-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (606 mg, 1,98 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 en THF (12 ml) a la solución enfriada. Después de agitar la solución anterior a la misma temperatura durante 30 minutos, esta se dejó sola a temperatura ambiente durante 18 horas. Un precipitado generado durante la reacción se filtró y se descartó, la solución restante se diluyó usando cloroformo y se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación y secado con sulfato sódico. El disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) usando gel de

40

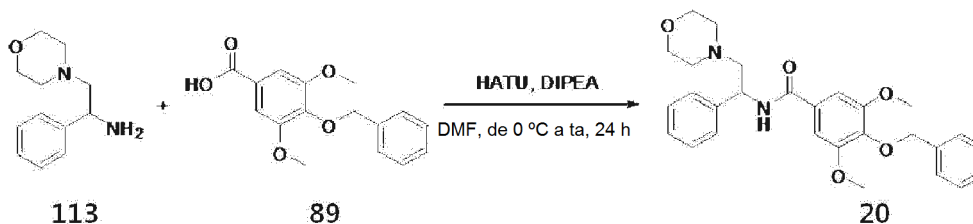
sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 19 como un producto deseado (WZ-020; 451,3 mg, rendimiento del 52%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

- 5 Fr (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,1;
 HRMS (EI+) calc. para C₂₆H₃₀N₂O₄ ([M+]) 434,2206,
 RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 2,27 (s, 6 H), 3,61-3,70 (m, 2 H), 3,80 (s, 6 H), 4,00 (dd, 1 H, J = 12,0 Hz, 5,5 Hz), 4,98 (s, 2 H), 6,90 (s, 2 H), 7,27-7,43 (m, 10 H).

10 **Ejemplo Preparativo 19: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 20 (VVZ-021)**

[Esquema de reacción 20]



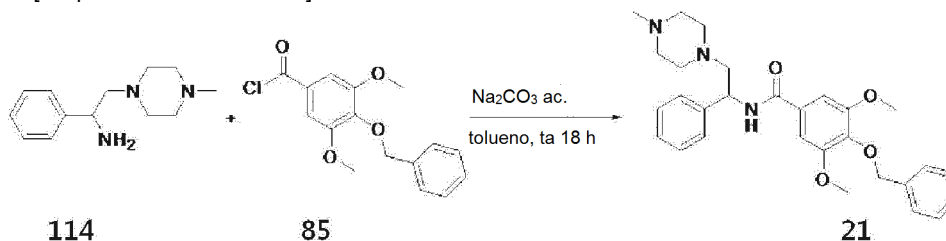
- 15 Se añadió lentamente 2-morfolino-1-feniletanamina representado por la Fórmula 113 (516,3 mg, 2,50 mmol, adquirido de Enamina Co.) a ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (793,75 mg, 2,75 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y diisopropiletilamina (1,75 ml, 10,01 mmol) en DMF (12 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3, 3-tetrametiluronio (HATU, 1,05 g, 2,75 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo (25 ml) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 20 como un producto deseado (VVZ-021; 355,2 mg, rendimiento del 30%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

- 30 Fr (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,5;
 HRMS (EI+) calc. para C₂₈H₃₂N₂O₅ ([M+]) 476,2311,
 RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 2,50 (m, 2 H), 2,61-2,63 (m, 3 H), 2,91 (t, 1 H, J = 12,0 Hz), 3,68 (m, 4 H), 3,88 (s, 6 H), 5,02 (s, 2 H), 5,31 (d, 1 H, J = 7,0 Hz), 7,20 (s, 2 H), 7,30-7,35 (m, 6 H), 7,40 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,44 (d, 2 H, J = 6,5 Hz).

35 **Ejemplo Preparativo 20: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 21 (VVZ-022)**

[Esquema de reacción 21]

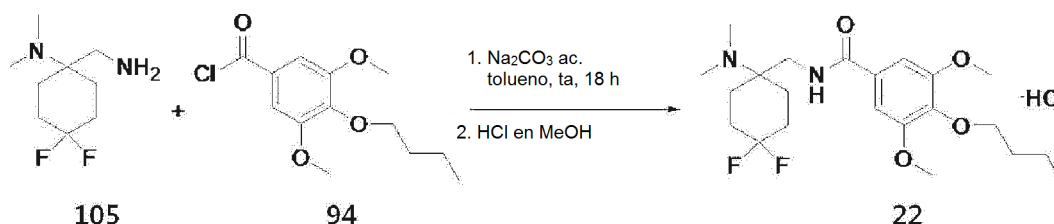


- 40 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 12, se usaron cloruro del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (61,350 mg, 0,200 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 114, es decir, 2-(4-metilpiperazinil)-1-feniletanamina representada por la Fórmula 114 (52,64 mg, 0,240 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 21. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 21 como un producto deseado (WZ-022; 50,70 mg, rendimiento del 51,8%).

- 45 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 2,28 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 5,01 (s, 2H), 5,29 (m, 1H), 7,00~7,46 (m, 12H).

Ejemplo Preparativo 21: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 22 (VVZ-023)

[Esquema de reacción 22]



5

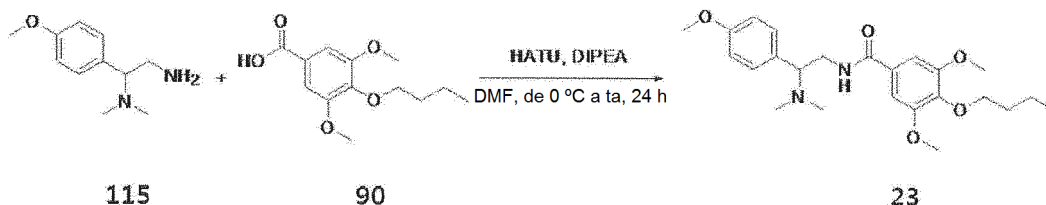
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 12, y se usaron cloruro del ácido 4-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 94 (22,636 mg, 0,083 mmol) y el compuesto representado por la Fórmula 105, es decir, (1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-dimetilamina (15,96 mg, 0,083 mmol) preparada en el Ejemplo Preparativo 14 de acuerdo con el esquema de reacción 22. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 22 como un producto deseado (WZ-023; 16,90 mg, rendimiento del 43,8%).

10

Ejemplo Preparativo 22: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 23 (VVZ-024)

15

[Esquema de reacción 23]



Se añadió lentamente 1-(4-metoxifenil)-N,N-dimetiletano-1,2-diamina representada por la Fórmula 115 (134,6 mg, 0,69 mmol, adquirida de Enamina Co.) a ácido 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (193,8 mg, 0,76 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 y diisopropiletilamina (0,48 ml, 2,77 mmol) en DMF (6 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3, 3-tetrametiluronio (HATU, 289,76 mg, 0,76 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo (15 ml) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 23 como un producto deseado (WZ-024; 242,4 mg, rendimiento del 81%).

20

25

30

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

F_r (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,2;

HRMS (EI⁺) calc. para C₂₄H₃₄N₂O₅ ([M⁺]) 430,5372,

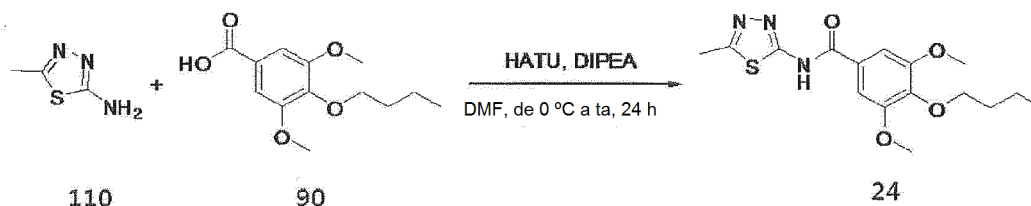
RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,95 (t, 3 H, J = 7,5 Hz), 1,47-1,51 (m, 2 H), 1,63-1,69 (m, 2 H), 2,25 (s, 6 H), 3,58-3,66 (m, 2 H), 3,76-3,81 (m, 9 H), 3,93 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 3,97 (c, 1 H, J = 5,5 Hz), 6,90 (s, 2 H), 6,92 (d, 2 H, J = 8,5 Hz), 7,24 (d, 2 H, J = 8,5 Hz).

35

Ejemplo Preparativo 23: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 24 (VVZ-025)

40

[Esquema de reacción 24]



Un compuesto representado por la Fórmula 110, es decir, 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol (314,6 mg, 2,73 mmol,

adquirido de TCI Co.) se añadió lentamente a ácido 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (772 mg, 3,04 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 y diisopropilamina (1,64 ml, 10,92 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3, 3-tetrametiluronio (HATU, 1,15 g, 3,04 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo (30 ml) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 24 como un producto deseado (WZ-025; 545,7 mg, rendimiento del 56,8%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

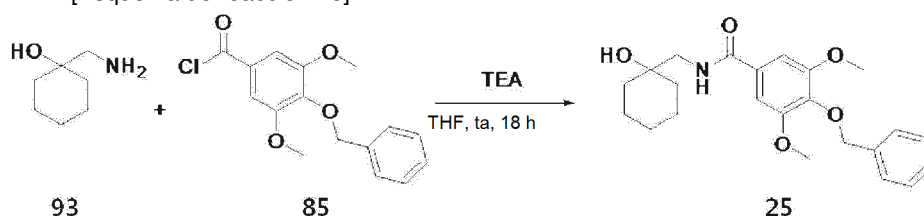
F_r (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,2;

HRMS (EI+) calc. para C₁₆H₂₁N₃O₄S([M+]) 351,1253,

RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,98 (t, 3 H, J = 7,5 Hz), 1,50-1,55 (m, 2 H), 1,67-1,72 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 3,92 (s, 6 H), 4,02 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 7,41 (s, 2 H).

Ejemplo Preparativo 24: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 25 (VZ-026)

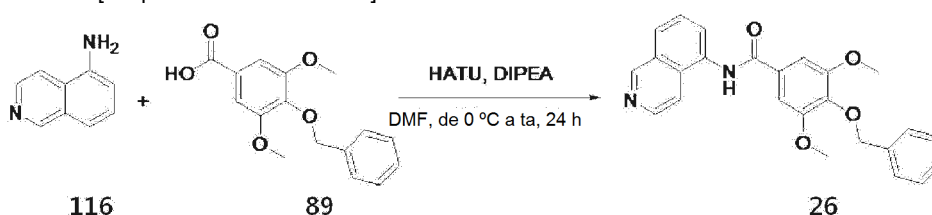
[Esquema de reacción 25]



Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 1, y se usaron 1-aminometil-1-ciclohexanol representado por la Fórmula 93 (111,62 mg, 0,864 mmol) y cloruro del ácido 4-benzyloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (265 mg, 0,864 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 25. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 25 como un producto deseado (WZ-026; 216,50 g, rendimiento del 62,7%).

Ejemplo Preparativo 25: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 26 (VZ-027)

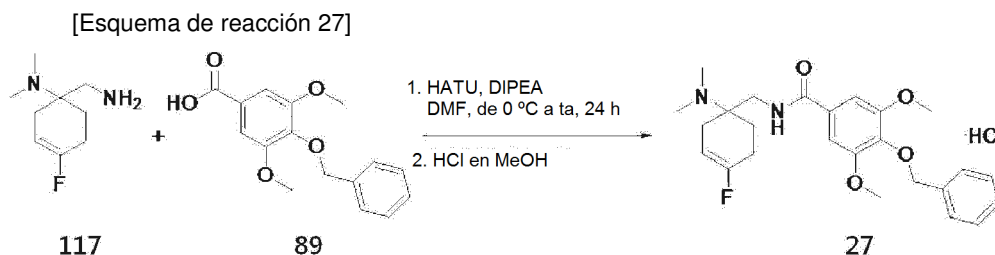
[Esquema de reacción 26]



Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 116, es decir, 5-aminoisoquinolina (50,00 mg, 0,347 mmol) y ácido 4-benzyloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (114,98 mg, 0,399 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 26. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 26 como un producto deseado (WZ-027; 36,40 mg, rendimiento del 25,3%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

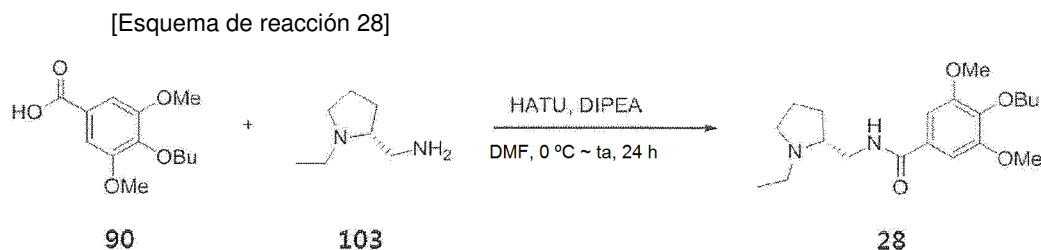
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 3,33 (s, 6H), 5,02 (s, 2H), 7,33~9,37 (m, 12H).

Ejemplo Preparativo 26: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 27 (VVZ-028)

5 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 117, es decir, (1-aminometil-4-fluoro-ciclohex-3-enil)-dimetilamina (60,00 mg, 0,348 mmol) y ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (115,49 mg, 0,401 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 27. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 27 como un producto deseado (WZ-028; 88,00 mg, rendimiento del 52,7%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

15 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 2,15(m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,73 (d, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,99 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 7,23~7,46 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 27: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 28 (VVZ-029)

20 Se añadió lentamente ácido 3,5-dimetoxi-4-butoxi-benzoico representado por la Fórmula 90 (450 mg, 1,77 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 a un compuesto representado por la Fórmula 103, es decir, [(2R)-1-etilpirrolidin-2-il]metanamina (226,91 mg, 1,77 mmol, adquirida de TCI Co.) y diisopropiletilamina (0,93 ml, 5,309 mmol) en DMF(20 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanamino hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 672,84 mg, 1,77 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo/metanol (9:1) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica.

30 Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 10:1) usando gel de sílice (SiO₂). Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 28 como un producto deseado (563,00 mg, rendimiento del 87 %).

35 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

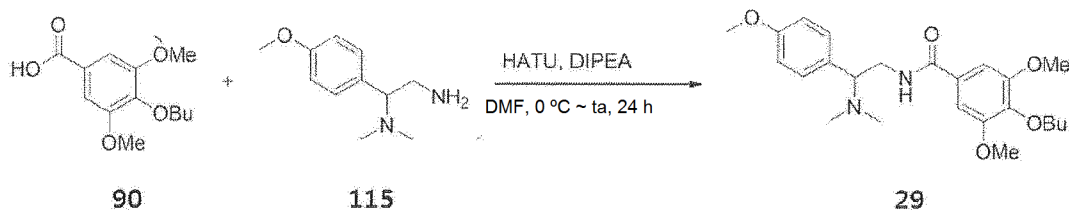
F_r (cloroformo/metanol, 10:1, v/v) 0,3;

HRMS (EI+) calc. para C₂₀H₃₂N₂O₄ ([M+]) 746,4830,

40 RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,98 (t, 3 H, J = 7,3 Hz), 1,21 (t, 3 H, J = 7,0 Hz), 1,47-1,54 (m, 2 H), 1,65-1,73 (m, 3 H), 1,76-1,83 (m, 2 H), 1,95-2,01 (m, 1 H), 2,30-2,42 (m, 2 H), 2,76 (a, 1 H), 3,21 (a, 1 H), 3,66 (dd, 1 H, J = 13,3, 4,3 Hz), 3,89 (s, 6 H), 4,01 (t, 2 H, 11,5 Hz), 7,18 (s, 2 H).

Ejemplo Preparativo 28: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 29 (VVZ-030)

[Esquema de reacción 29]



5

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 3,5-dimetoxi-4-butoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (150,00 mg, 0,590 mmol) y 1-(4-metoxifenil)-N,N-dimetiletano-1,2-diamina representada por la Fórmula 115 (114,60 mg, 0,590 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 29. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 29 como un producto deseado (WZ-030; 250,40 mg, rendimiento del 98,6%).

10

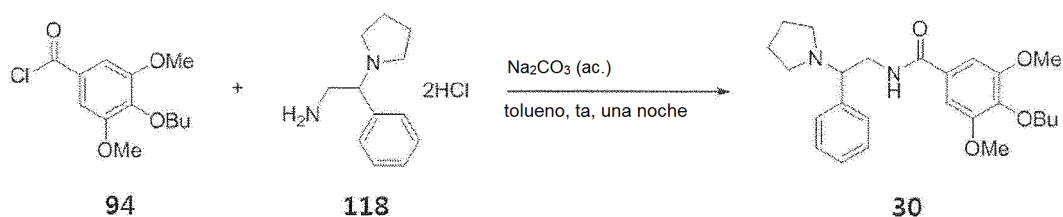
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,95(t, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 3,62 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 3,95 (t, 2H), 3,97 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,89~7,24 (dd, 4H).

15

Ejemplo Preparativo 29: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 30 (VVZ-031)

[Esquema de reacción 30]



20

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 12, y se usaron cloruro del ácido 4-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 94 (54,544 mg, 0,200 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 118 (63,17 mg, 0,240 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 30. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 30 como un producto deseado (VVZ-031; 68,60 mg, rendimiento del 80,4%).

25

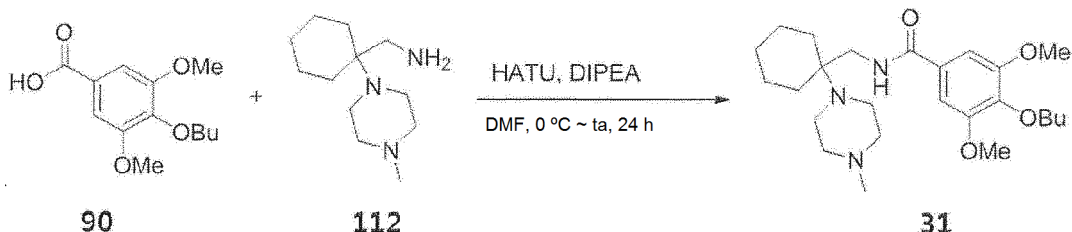
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,95(t, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,85 (t, 2H), 4,06 (dd, 1H), 7,27~7,39 (m, 7H).

30

Ejemplo Preparativo 30: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 31 (VVZ-032)

[Esquema de reacción 31]



35

Se añadió lentamente ácido 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico por la Fórmula 90 (450 mg, 1,77 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 a 1-[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]metanamina representada por la Fórmula 112 (374,03 mg, 1,77 mmol, adquirida de Chembridge Co.) y diisopropiletilamina (0,93 ml, 5,31 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3, 3-tetrametiluronio (HATU, 672,84 mg, 1,77 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo/metanol (9:1) al concentrado restante para preparar una solución. El concentrado se lavó con una

40

solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 10:1) usando gel de sílice (SiO₂). Como resultado, se produjo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 31 (WZ-032; 672,00 mg, rendimiento del 85%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

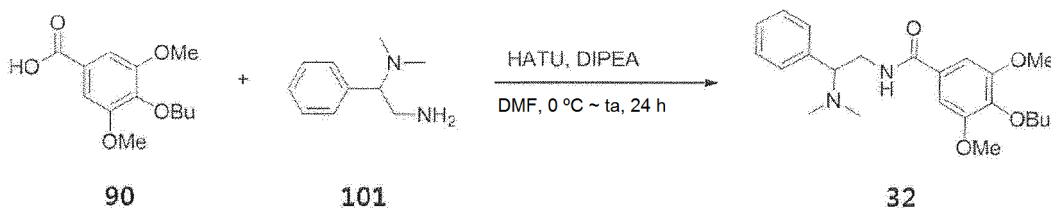
F_r (cloroformo/metanol, 10:1, v/v) 0,3;

HRMS (EI+) calc. para C₂₅H₄₁N₃O₄ ([M+]) 447,3097, encontrado xxx.xxxx

RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,98 (t, 3 H, J = 7,3 Hz), 1,37-1,45 (m, 5 H), 1,50-1,54 (m, 3 H), 1,63-1,72 (m, 4 H), 1,80-1,83 (a, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,80 (a, 3 H), 2,87 (s, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 3,89 (s, 6 H), 3,99 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 7,14 (s, 2 H).

Ejemplo Preparativo 31: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 32 (VVZ-0331)

[Esquema de reacción 32]



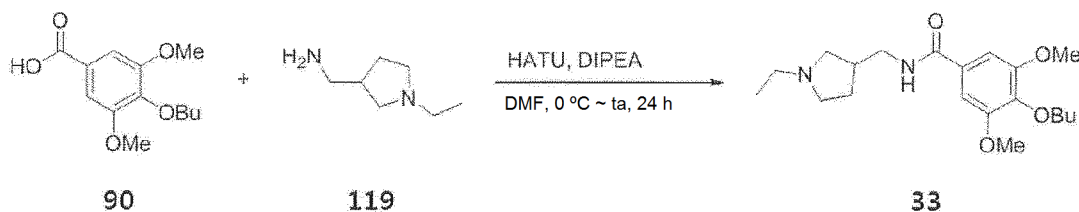
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 101, es decir, N,N-dimetil-1-feniletan-1,2-diamina (150 mg, 0,590 mmol) y ácido 3,5-dimetoxi-4-butoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (96,89 mg, 0,590 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 de acuerdo con el esquema de reacción 32. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 32 como un producto deseado (WZ-033; 182,40 mg, rendimiento del 77,2%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,96(t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 3,66 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,95 (t, 2H), 4,01 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,34 (m, 5H).

Ejemplo Preparativo 32: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 33 (VVZ-034)

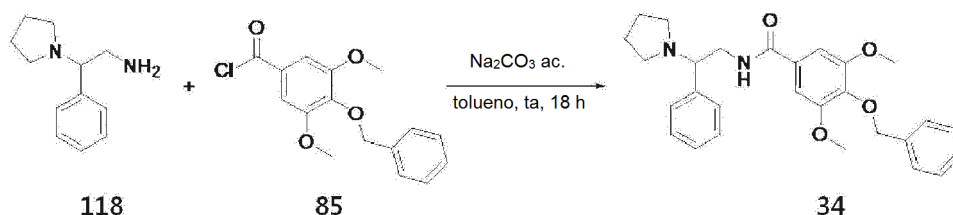
[Esquema de reacción 33]



Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 158, es decir, (+/-)-N-etil-3-(aminometil)pirrolidina (75,64 mg, 0,590 mmol) y ácido 3,5-dimetoxi-4-butoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (150 mg, 0,590 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 de acuerdo con el esquema de reacción 33. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 33 como un producto deseado (WZ-034; 116,20 mg, rendimiento del 54%).

Ejemplo Preparativo 33: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 34 (VVZ-035)

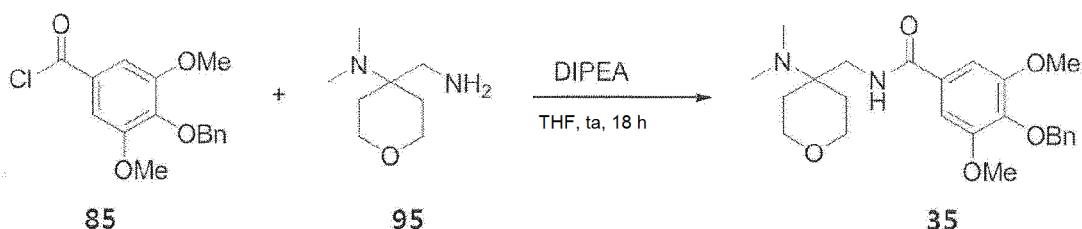
[Esquema de reacción 34]



Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 12, y se usaron cloruro del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (0,755 ml, 0,2 M, 0,181 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y un compuesto representado por la Fórmula 118 (0,903 ml, 0,2 M, 0,181 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 34. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 34 como un producto deseado (WZ-035; 47,50 mg, rendimiento del 68,5%).

Ejemplo Preparativo 34: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 35 (VVZ-036)

[Esquema de reacción 35]



10

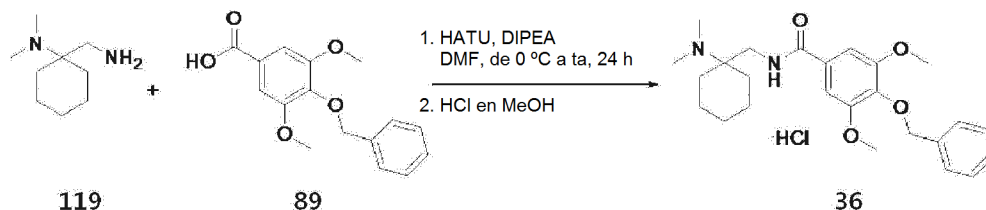
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 1, y se usaron 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-amina representada por la Fórmula 95 (99,87 mg, 0,631 mmol) y cloruro del ácido 4-n-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 85 (193,600 mg, 0,631 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 35. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 35 como un producto deseado (WZ-036; 269,100 mg, rendimiento del 99,5%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,65(m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,47 (s, 6H), 3,67 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,85 (s, 6H), 5,02 (s, 2H), 7,16~7,44 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 35: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 36 (VVZ-037)

25

[Esquema de reacción 36]

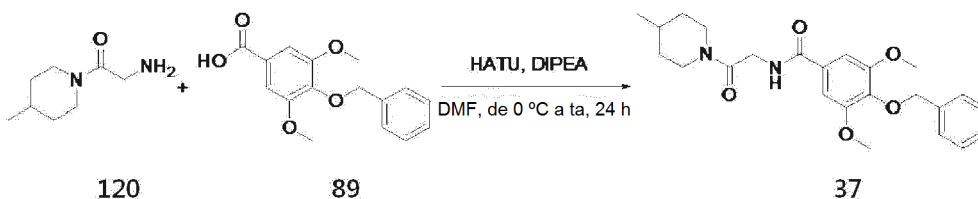


Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 119, es decir, (1-aminometil-ciclohexil)dimetilamina (89,70 mg, 0,574 mmol) y ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (190,31 mg, 0,660 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 de acuerdo con el esquema de reacción 36. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 36 como un producto deseado (WZ-037; 147,60 mg, rendimiento del 55,5%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,3~2,0 (m, 10H), 2,70 (s, 6H), 3,89 (s, 6H), 5,02 (s, 2H), 7,25~7,45 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 36: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 37 (VVZ-040)

[Esquema de reacción 37]



40

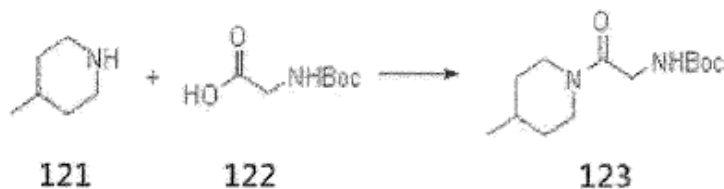
Se añadió lentamente 2-amino-1-(4-metilpiperidin-1-il)etanona representada por la Fórmula 120 (24 mg, 0,15 mmol) a ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (48,72 mg, 0,17 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y diisopropiletilamina (0,11 ml, 0,61 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. Después

de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 58,41 mg, 0,15 mmol) a la misma, la mezcla se agitó durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo (5 ml) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida y la mezcla de concentrado se recrystalizó usando cloroformo y hexano, dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 37 como un producto deseado (WZ-040; 27,2 mg, rendimiento del 42%).

- 10 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
 F_r (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,7;
 HRMS (EI+) calc. para C₂₄H₃₀N₂O₅ ([M+]) 426,2155,
 RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,98 (d, 3 H, J = 6,0 Hz), 1,06-1,14 (m, 1 H), 1,16-1,25 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 2 H), 1,77 (1 H, J = 13,0 Hz), 2,68 (t, 1 H, J = 13,0 Hz), 3,11 (t, 1 H, J = 13,0 Hz), 3,87 (s, 6 H), 3,93 (d, 1 H, J = 13,5 Hz),
 15 4,24 (c, 2 H, J = 16,5 Hz), 4,48 (d, 1 H, J = 13,0 Hz), 5,02 (s, 2 H), 7,20 (s, 2 H), 7,26-7,34 (m, 3 H), 7,44 (d, 2 H, J = 7,0 Hz).

El compuesto representado por la Fórmula 120 y usado aquí se sintetizó a través de la siguiente reacción química de dos (2) etapas después de partir de 4-metil piperidina y acetato de 2-(butoxicarbonilamino terciario).

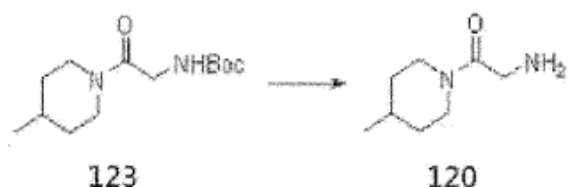
- 20 ETAPA 1: Preparación de carbamato de butil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetilo terciario



- 25 En una atmósfera de nitrógeno, después de dejar acetato de 2-(butoxicarbonilamino terciario)acetato representado por la Fórmula 122 (500 mg, 2,85 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C durante 10 minutos, se añadieron clorhidrato de EDC (601,87 mg, 3,14 mmol), hidrato de HOBt (480,8 mg, 3,14 mmol) y 4-metil piperidina (0,37 ml, 3,14 mmol) a la solución anterior. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, el disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió diclorometano (20 ml) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1:5, v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de carbamato representado por la Fórmula 123 como un producto deseado (698,5 mg, rendimiento del 96 %).

- 35 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de carbamato producido de la siguiente manera.
 F_r (acetato de etilo <55>/hexano, 1:5) 0,5;
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 0,95 (d, 3 H, J = 6,5 Hz), 1,05-1,13 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,57-1,65 (m, 1 H), 1,66-1,72 (m, 2 H), 2,61 (t, 1 H, J = 12,5 Hz), 2,97 (t, 1 H, J = 13,5 Hz), 3,65 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 3,90-3,99 (m, 2 H), 4,53 (d, 1 H, J = 13,0 Hz), 5,57 (a, 1 H).

- 40 ETAPA 2: Preparación de 2-amino-1-(4-metilpiperidin-1-il)etanona



- 45 Se añadió trifluoroacetato (TFA, 0,12 ml, 1,61 mmol) a carbamato de butilo terciario-2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetilo representado por la Fórmula 123 (82,3 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (3,5 ml) a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y de añadir una solución al 5 % de bicarbonato sódico a la mezcla a 0 °C, se añadió más cantidad de diclorometano (10 ml), seguido de lavado y separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida para producir un compuesto de acetamida representado por la Fórmula 120 como un producto deseado (34 mg, rendimiento del 68 %).

- 50

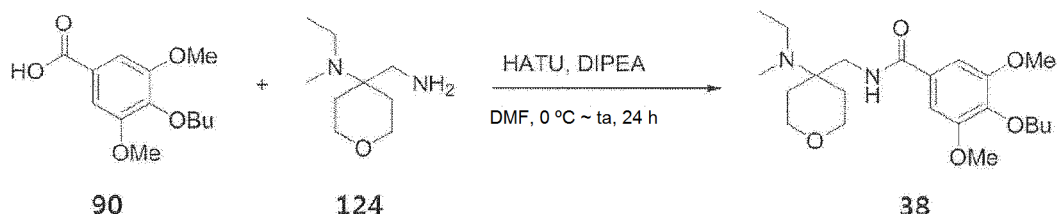
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de acetamida producido de la siguiente manera.

Fr (acetato de etilo <60>/hexano, 2:1) 0,1;

RMN ¹H (500 MHz CDCl₃) d 0,97 (d, 3 H, J = 8,5 Hz), 1,07-1,15 (m, 2 H), 1,59-1,67 (m, 1 H), 1,68-1,74 (m, 2 H), 2,63 (t, 1 H, J = 14,5 Hz), 2,99 (t, 1 H, J = 15,5 Hz), 3,67 (d, 1 H, J = 15,5 Hz), 3,92-4,01 (m, 2 H), 4,55 (t, 1 H, J = 15,0 Hz), 5,59 (a, 2 H).

Ejemplo Preparativo 37: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 38 (VVZ-041)

[Esquema de reacción 38]



10

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 124, es decir, 4-(aminometil)-N-etil-N-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina (1,015 g, 5,899 mmol) y ácido 3,5-dimetoxi-4-butoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (1,50 g, 5,899 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 de acuerdo con el esquema de reacción 38. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 38 como un producto deseado (VVZ-041; 1,504 g, rendimiento del 56,5%).

15

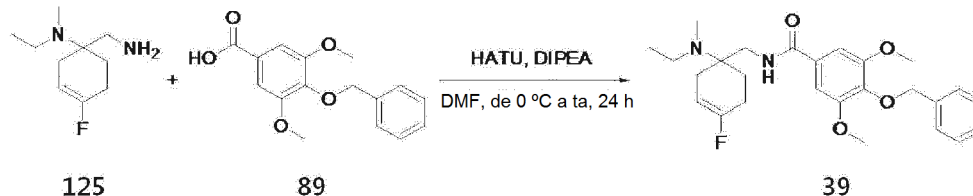
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) d 0,96(t, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,68 (c, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,97 (t, 2H), 7,13 (s, 2H).

20

Ejemplo Preparativo 38: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 39 (VVZ-050)

[Esquema de reacción 39]



25

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (33,88 mg, 0,118 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y un compuesto representado por la Fórmula 125, es decir, (1-aminometil-4-fluoro-ciclohex-3-enil)-etilmetilamina (19,9 mg, 0,107 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 39. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 39 como un producto deseado (WZ-050; 16,00 mg, rendimiento del 32,8%).

30

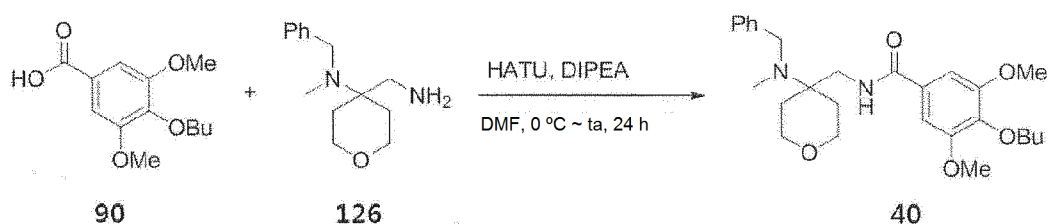
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) d 0,95(t, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,15 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 3,78 (s, 6H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (d, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,16~7,36 (m, 5H).

35

Ejemplo Preparativo 39: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 40 (VVZ-067)

[Esquema de reacción 40]



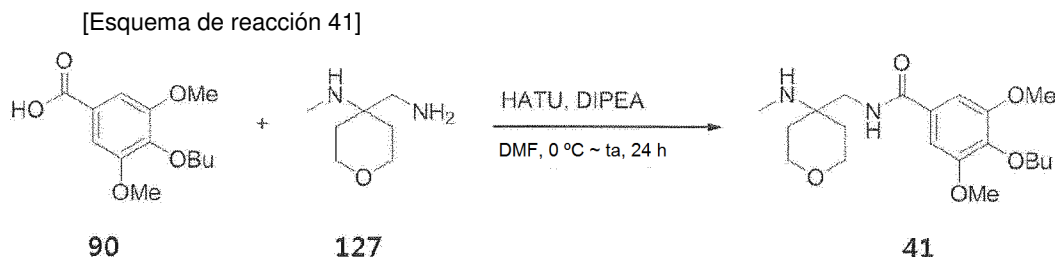
40

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 3,5-

dimetoxi-4-butoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (150,00 mg, 0,590 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 126, es decir, 4-(aminometil)-N-bencil-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (138,24 mg, 0,590 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 40. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 40 como un producto deseado (WZ-067; 158,50 mg, rendimiento del 57,1%).

5 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,98(t, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,97 (m, 2H), 3,99 (t, 2H), 7,17~7,38 (m, 7H).

10 **Ejemplo Preparativo 40: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 41 (VVZ-068)**



15 Se añadió lentamente ácido 4-n-butoxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (1,5 g, 5,90 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 a 4-(aminometil)-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina representada por la Fórmula 127 (0,85 g, 5,90 mmol) y diisopropiletamina (3,09 ml, 17,70 mmol) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 2,24 g, 5,90 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico, seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica en sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 10:1) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un material orgánico. Después de disolver el material orgánico en metanol, se añadió una solución 1,25 M de clorhidrato en metanol (5,66 ml, 7,08 mmol) a la mezcla, seguido de agitación a 45 °C durante 15 minutos. Posteriormente, el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida y se produjo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 41 (WZ-068; 1,54 g, rendimiento del 63%).

30 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

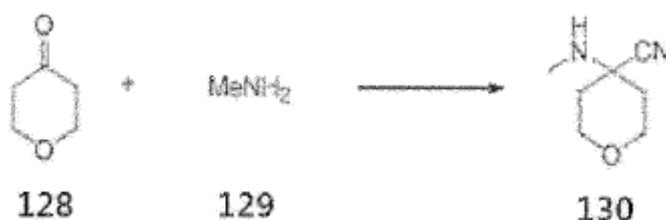
F_r (cloroformo/metanol, 10:1, v/v) 0,1;

HRMS (EI+) calc. para C₂₀H₃₃N₂O₅ ([M+]) 416,2078,

35 RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,98 (t, 3 H, 7,5 Hz), 1,50-1,54 (m, 2 H), 1,68-1,71 (m, 2 H), 1,85-1,92 (m, 4 H), 2,79 (s, 3 H), 3,75 (t, 2 H, 11,5 Hz), 3,87 (s, 2 H), 3,91 (s, 6 H), 3,94-4,01 (m, 4 H), 7,28 (s, 2 H).

El compuesto representado por la Fórmula 127 y usado aquí se sintetizó a través de la siguiente reacción química de dos (2) etapas después de partir de clorhidrato de N-metilamina adquirido de Sigma-Aldrich Co. y tetrahidro-4H-piran-4-ona adquirida de TCI Co.

40 ETAPA 1: Preparación de 4-(metilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

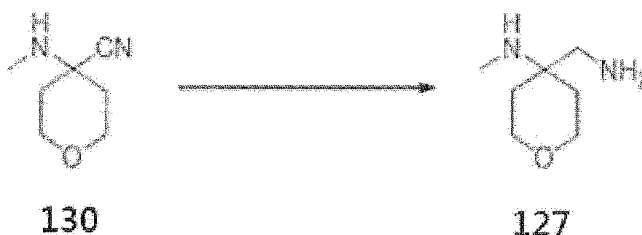


45 A clorhidrato de N-metilamina representado por la Fórmula 129 (8,60 ml, 99,88 mmol), se añadió una solución 1,25 M de clorhidrato en metanol y, después de agitar esta mezcla a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona representada por la Fórmula 128 al clorhidrato de amina obtenido y se mezclaron adicionalmente 50 ml de una solución de cianato potásico (6,50 g, 99,88 mmol). Esta mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de terminar la reacción, se añadió carbonato potásico sólido, seguido de lavado usando

éter etílico y una solución de carbonato potásico, y de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico, el disolvente se retiró a presión reducida. Como resultado, se obtuvo un compuesto de nitrilo representado por la Fórmula 130 (9,11 g, 65%). Los datos del análisis del producto se proporcionan de la siguiente manera.

5 Fr (acetato de etilo/hexano, 1:1, v/v) 0,2;
 RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,67 (td, 2 H, J = 12,1, 3,8 Hz), 2,02 (d, 2 H, J = 12,0 Hz), 2,45 (s, 3 H), 3,61 (t, 2 H, J = 11,7 Hz), 3,95 (dt, 2 H, J = 12,5, 3,9 Hz).

10 ETAPA 2: Preparación de 4-(aminometil)-N-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina

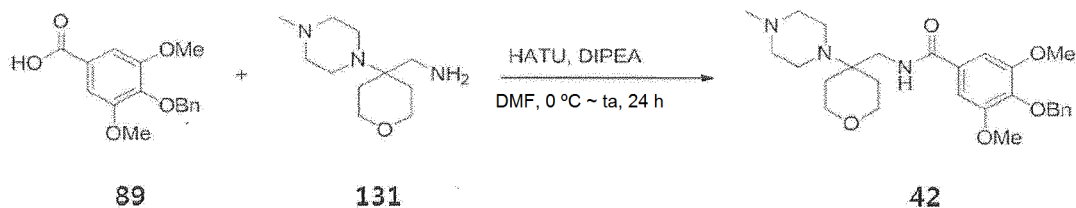


Una solución de 4-(metilamino)tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo representado por la Fórmula 130 (9,28 g, 66,25 mmol) en éter etílico (80 ml) se añadió a hidruro de litioaluminio (5,03 g, 132,50 mmol) en éter etílico (300 ml) a temperatura ambiente. Después de hacer reaccionar esta mezcla a reflujo durante 2 días y de enfriar la misma a temperatura ambiente, la mezcla tratada se inactivó usando 20 ml de agua y después se filtró para preparar una solución. El disolvente se retiró de la solución a presión reducida. Como resultado, se produjo un compuesto de amina representado por la Fórmula 127 (8,02 g, 84%). Se proporcionan datos de análisis del compuesto producido de la siguiente manera.

15 Fr (acetato de etilo/metanol, 10:1, v/v) 0,01;
 20 RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,51-1,54 (a, 2 H), 1,74-1,79 (m, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,82 (s, 2 H), 3,52-3,57 (m, 2 H), 3,78-3,83 (m, 2 H).

25 **Ejemplo Preparativo 41: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 42 (VVZ-0711)**

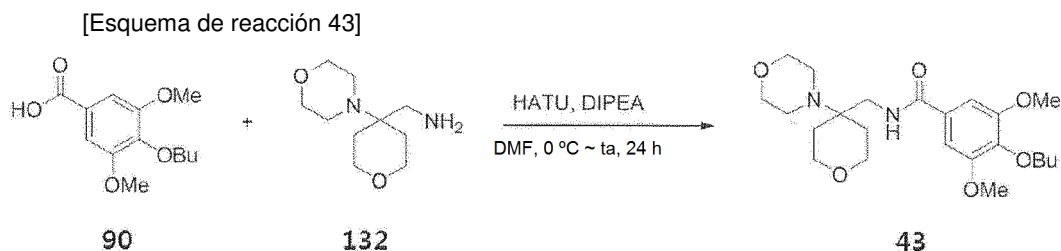
[Esquema de reacción 42]



30 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 4-benzyloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (50,00 mg, 0,173 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y un compuesto representado por la Fórmula 131, es decir, (4-(4-metilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (37,00 mg, 0,173 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 42. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 42 como un producto deseado (VVZ-071; 55,40 mg, rendimiento del 66,1%).

35 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

40 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,53(m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), 4,92 (s, 2H), 7,03~7,34 (m, 4H).

Ejemplo Preparativo 42: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 43 (VVZ-073)

5

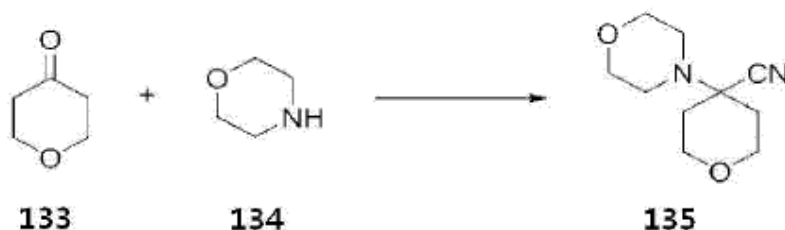
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 3,5-dimetoxi-4-butoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (50,00 mg, 0,197 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 y un compuesto representado por la Fórmula 132, es decir, (4-morfolinotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (39,38 mg, 0,197 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 43. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 43 como un producto deseado (WZ-073; 74,60 mg, rendimiento del 86,9%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera. RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,95(t, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,96 (t, 2H), 7,13 (s, 2H).

15

El compuesto representado por la Fórmula 132 y usado aquí se sintetizó a través de la siguiente reacción química de dos (2) etapas después de partir de morfolina adquirida de TCI Co. y tetrahidro-4H-piran-4-ona.

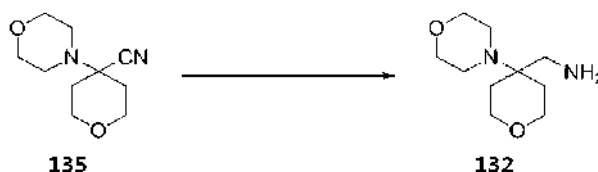
20 ETAPA 1: Preparación de 4-morfolinotetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



se añadió una solución 1,25 M de clorhidrato en metanol (39,95 ml) a morfolina representada por la Fórmula 134 (4,32 ml, 49,94 mmol) y, después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona representada por la Fórmula 133 (5,0 g, 49,94 mmol) al clorhidrato de amina obtenido y adicionalmente se mezcló con la misma una solución de cianato potásico (KCN, 3,25 g, 49,94 mmol, 40 ml). Esta mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de terminar la reacción, se añadió carbonato potásico sólido (K₂CO₃), seguido de lavado usando éter etílico y una solución de carbonato potásico (K₂CO₃) y de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró a presión reducida. Como resultado, se produjo un compuesto de nitrilo representado por la Fórmula 135 (2,94 g, 30%). Se proporcionan datos de análisis del compuesto producido de la siguiente manera.

35 F_r(acetato de etilo/hexano, 1:1, v/v) 0,42;
 RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,70 (td, 2 H, J = 12,5, 4,0 Hz), 2,13 (d, 2 H, J = 12,0 Hz), 2,64 (s, 4 H), 3,60 (t, 2 H, J = 12,0 Hz), 3,73 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 4,0 (dt, 2 H, J = 12,5, 3,5 Hz).

ETAPA 2: Preparación de (4-morfolinotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina



40

Una solución de 4-morfolinotetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo representado por la Fórmula 135 (2,94 g, 14,97 mmol) en éter etílico/tetrahydrofurano (20 ml/30 ml, v/v) se añadió a hidruro de litioaluminio (LiAlH₄, 1,14 g, 29,95 mmol) en éter etílico (150 ml) a temperatura ambiente. Después de someter esta mezcla a reflujo durante 2 días y de enfriar la misma a temperatura ambiente, se añadió agua (6 ml) y la mezcla se filtró para preparar una solución. El disolvente

45

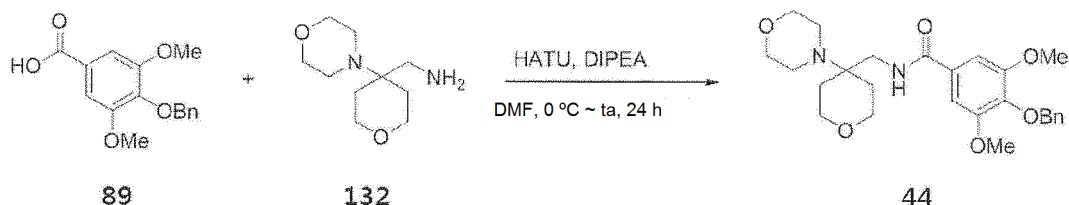
se retiró de la solución a presión reducida. Como resultado, se produjo un compuesto de amina representado por la Fórmula 132 (1,83 g, 61%). Se proporcionan datos de análisis del compuesto producido de la siguiente manera.

F_r(acetato de etilo/metanol, 10:1, v/v) 0,01;

RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,50-1,54 (a, 2 H), 1,77-1,82 (m, 2 H), 2,65 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 2,76 (s, 2 H), 3,56-3,61 (m, 2 H), 3,67 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 3,81-3,85 (m, 2 H).

Ejemplo Preparativo 43: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 44 (VVZ-074)

[Esquema de reacción 44]



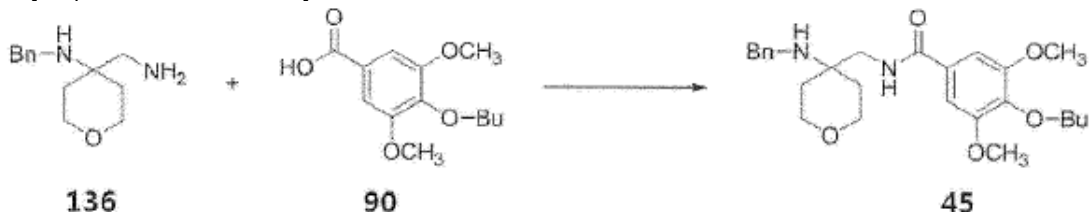
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 4-benciloxi-3,5-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (50,00 mg, 0,173 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 y (4-morfolinotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina representada por la Fórmula 132 (34,73 mg, 0,173 mmol) preparada en el Ejemplo Preparativo 42 de acuerdo con el esquema de reacción 44. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 44 como un producto deseado (WZ-074; 78,80 mg, rendimiento del 96,6%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,60 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,87 (s, 6H), 5,01 (s, 2H), 7,12~7,44 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 44: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 45 (VVZ-083)

[Esquema de reacción 45]



Se añadió lentamente ácido 3,5-dimetoxi-4-butiloxibenzoico representado por la Fórmula 90 (50 mg, 0,197 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 2 a 4-(aminometil)-N-benciltetrahidro-2H-piran-4-amina representada por la Fórmula 136 (43,3 mg, 0,197 mmol) y diisopropiletilamina (0,103 ml, 0,590 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 74,8 mg, 0,197 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo/metanol (9:1, v/v) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico (K₂CO₃), seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 10:1, v/v) usando gel de sílice (SiO₂). Como resultado, se produjo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 45 (WZ-083; 50,7 mg, rendimiento del 56,5%).

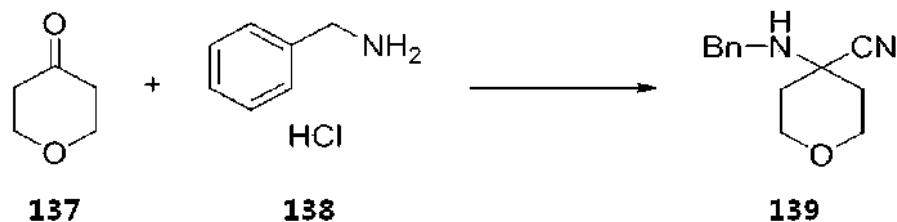
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

F_r(cloroformo/metanol, 10:1, v/v) 0,34;

RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 0,97 (t, 3 H, J = 7,3 Hz), 1,50-1,54 (m, 2 H), 1,68-1,72 (m, 6 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,72 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,88 (s, 8 H), 3,99 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 7,16 (s, 2 H), 7,21-7,31 (m, 3 H), 7,41-7,43 (a, 2 H).

El compuesto representado por la Fórmula 136 y usado aquí se sintetizó a través de la siguiente reacción química de dos (2) etapas después de partir de clorhidrato de benzilamina adquirido de Sigma-Aldrich Co. y tetrahidro-4H-piran-4-ona adquirida de TCI Co.

ETAPA 1: Preparación de 4-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo



- 5 Después de mezclar tetrahidro-4H-piran-4-ona representada por la Fórmula 137 (5 g, 49,94 mmol) con clorhidrato de bencilamina representada por la Fórmula 138 (7,17 g, 49,94 mmol), se le añadió una solución de cianato potásico (KCN, 3,25 g, 49,94 mmol, 50 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y, adicionalmente, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de terminar la reacción y de añadirle carbonato potásico sólido (K₂CO₃), la mezcla se lavó consecutivamente con éter etílico y una solución de carbonato potásico (K₂CO₃), seguido
- 10 de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró a presión reducida. Como resultado, se produjo un compuesto de nitrilo representado por la Fórmula 139 (10,79 g, 99%). Se proporcionan datos de análisis del compuesto producido de la siguiente manera.
- F_r(acetato de etilo/hexano, 1:1, v/v) 0,73;
- 15 RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,74-1,79 (m, 2 H), 2,06 (dd, 2 H, J = 13,5, 1,5 Hz), 3,62 (td, 2 H, J = 11,3, 1,8 Hz), 3,87 (s, 2 H), 3,94-3,97 (m, 2 H), 7,22-7,38 (m, 5 H).

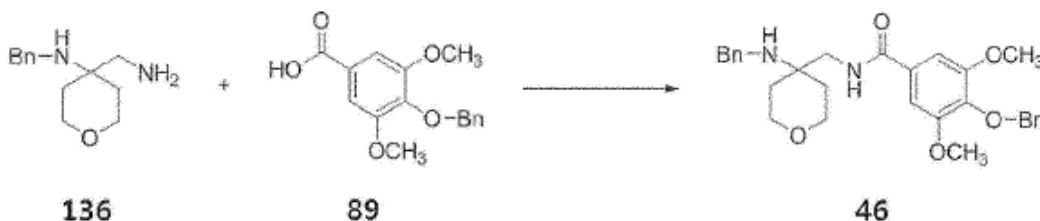
ETAPA 2: Preparación de 4-(aminometil)-N-benciltetrahidro-2H-piran-4-amina



- 20 Una solución de 4-(bencilamino)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo representado por la Fórmula 139 (10,79 g, 49,89 mmol) en éter etílico (80 ml) se añadió a hidruro de litioaluminio (LiAlH₄, 3,79 g, 99,78 mmol) en éter etílico (300 ml) a temperatura ambiente. Después de someter esta mezcla a reflujo durante 2 días y de enfriar la misma a temperatura ambiente, se le añadió agua (15 ml) y la mezcla se filtró para preparar una solución. El disolvente se
- 25 retiró de la solución a presión reducida. Como resultado, se produjo un compuesto de amina representado por la Fórmula 136 (9,8 g, 89,2%). Los datos del análisis de este producto se proporcionan de la siguiente manera.
- F_r(acetato de etilo/metanol, 10:1, v/v) 0,1;
- 30 RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,54-1,66 (m, 4 H), 2,68 (s, 2 H), 3,62-3,67 (m, 4 H), 3,81-3,86 (m, 2 H), 7,21-7,41 (m, 5 H).

Ejemplo Preparativo 45: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 46 (VVZ-084)

[Esquema de reacción 46]



- 35 Se añadió lentamente ácido 3,5-dimetoxi-4-benciloxibenzoico representado por la Fórmula 89 (50 mg, 0,173 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 1 a 4-(aminometil)-N-benciltetrahidro-2H-piran-4-amina representada por la Fórmula 136 (38,2 mg, 0,173 mmol) preparada en el Ejemplo Preparativo 44 y diisopropiletilamina (0,091 ml, 0,520 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 65,9 mg, 0,173 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo/metanol (9:1, v/v) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico (K₂CO₃), seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de
- 45

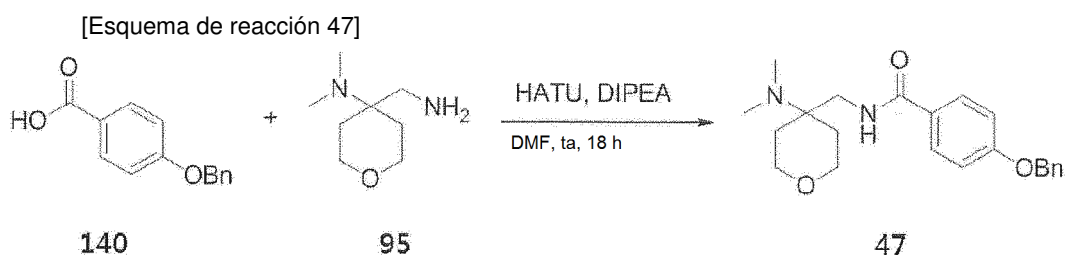
cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 10:1, v/v) usando gel de sílice (SiO₂). Como resultado, se produjo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 46 (WZ-084; 68,3 mg, rendimiento del 80,3%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

5 F_r(cloroformo/metanol, 10:1, v/v) 0,39;

RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,71 (s, 4 H), 3,60 (s, 2 H), 3,70-3,72 (a, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,87-3,90 (a, 8 H), 5,03 (s, 2 H), 7,15 (s, 2 H), 7,22-7,45 (m, 10 H).

10 **Ejemplo Preparativo 46: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 47 (VVZ-038)**

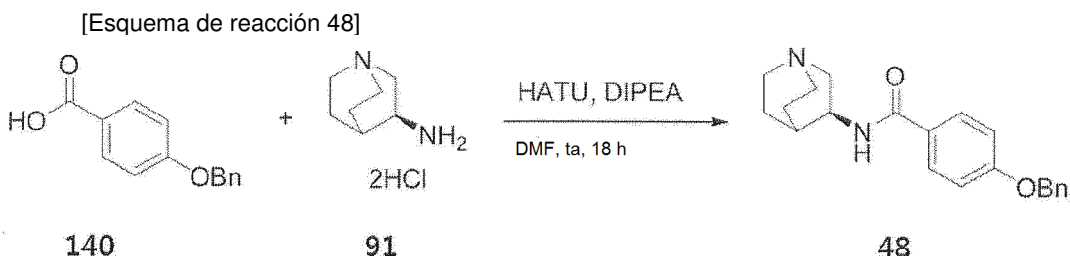


15 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (148,560 mg, 0,651 mmol) y 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-amina representada por la Fórmula 95 (103,00 mg, 0,651 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 47. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 47 como un producto deseado (WZ-038; 164,50 mg, rendimiento del 68,6%).

20 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,63(m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,05~7,79 (m, 9H).

25 **Ejemplo Preparativo 47: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 48 (VVZ-039)**

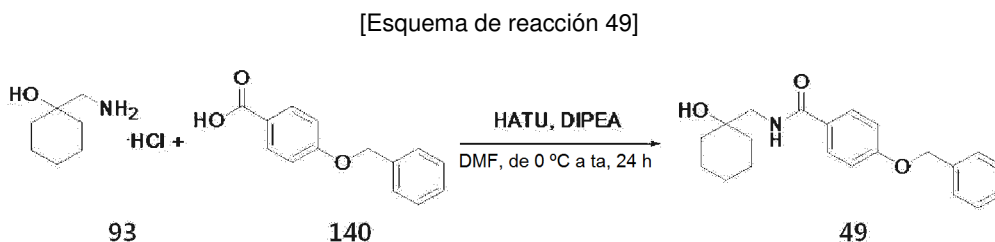


30 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (50,00 mg, 0,219 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 91, es decir, clorhidrato de (S)-3-aminoquinuclidina (43,62 mg, 0,219 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 48. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 48 como un producto deseado (WZ-039; 66,20 mg, rendimiento del 89,8%).

35 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,53(m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,82 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,04~7,81 (m, 9H).

40 **Ejemplo Preparativo 48: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 49 (VVZ-048)**

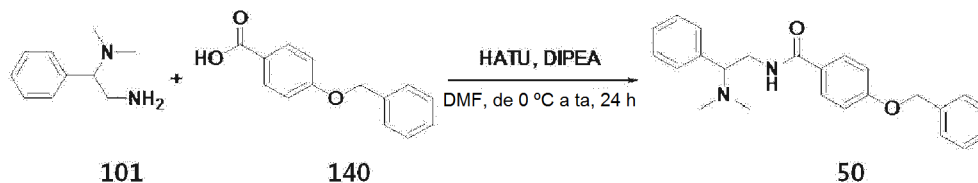


Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (119,42 mg, 0,523 mmol) y clorhidrato de 1-aminometil-1-ciclohexanol representado por la Fórmula 93 (78,8 mg, 0,476 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 49. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 49 como un producto deseado (WZ-048; 142,10 mg, rendimiento del 88,0%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera. RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,32~1,69 (m, 10H), 3,40 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,05~7,83 (m, 9H).

10 **Ejemplo Preparativo 49: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 50 (VVZ-051)**

[Esquema de reacción 50]



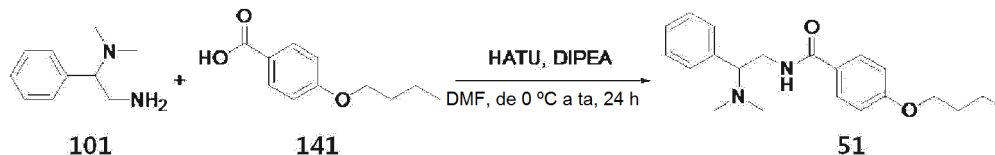
15 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (137,42 mg, 0,602 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 101, es decir, (2-amino-1-feniletíl)dimetilamina (89,9 mg, 0,547 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 50. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 50 como un producto deseado (VVZ-051; 116,70 mg, rendimiento del 56,9%).

20

Se muestran datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera. RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 2,26 (s, 6H), 3,68 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,97~7,61 (m, 14H).

25 **Ejemplo Preparativo 50: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 51 (VVZ-052)**

[Esquema de reacción 51]

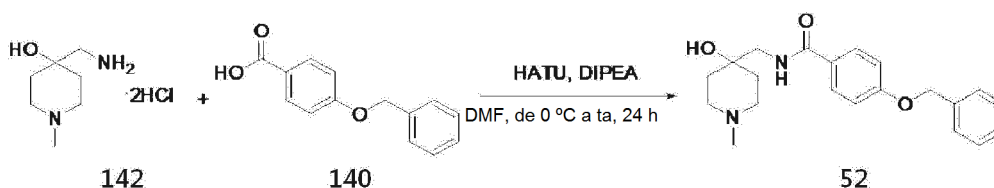


30 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 141, es decir, ácido 4-butiloxibenzoico (82,86 mg, 0,427 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 101, es decir, (2-amino-1-feniletíl)dimetilamina (63,7 mg, 0,388 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 51. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 51 como un producto deseado (WZ-052; 116,70 mg, rendimiento del 56,9%).

35 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera. RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,98(t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 3,66 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,97 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,89~7,62 (m, 9H).

40 **Ejemplo Preparativo 51: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 52 (VVZ-056)**

[Esquema de reacción 52]



45 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (54,23 mg, 0,238 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 142, es decir, diclorhidrato de 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol (46,9 mg, 0,216 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 52. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida

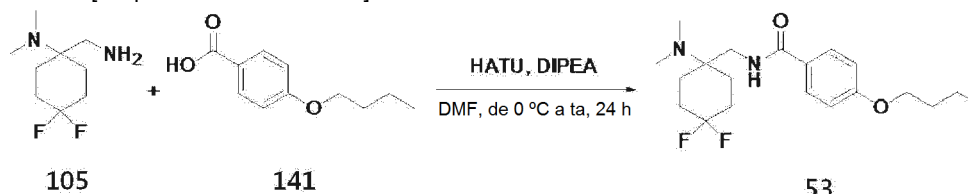
representado por la Fórmula 52 como un producto deseado (WZ-056; 56,00 mg, rendimiento del 73,1 %).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,67(m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,05~7,83 (m, 9H).

Ejemplo Preparativo 52: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 53 (VVZ-060)

[Esquema de reacción 53]



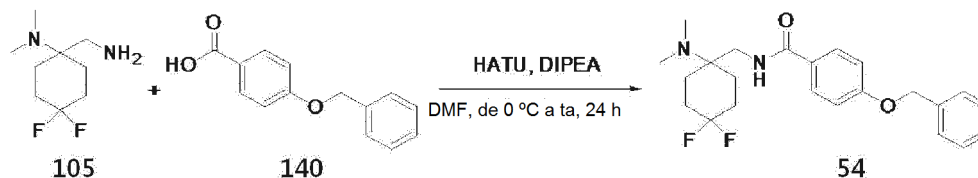
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 141, es decir, ácido 4-butiloxibenzoico (40,67 mg, 0,209 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 105, es decir, (1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-dimetilamina (36,6 mg, 0,190 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 53. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 53 como un producto deseado (WZ-060; 56,40 mg, rendimiento del 80,4%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,89(t, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 3,4 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,66 (d, 2H).

Ejemplo Preparativo 53: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 54 (VVZ-061)

[Esquema de reacción 54]



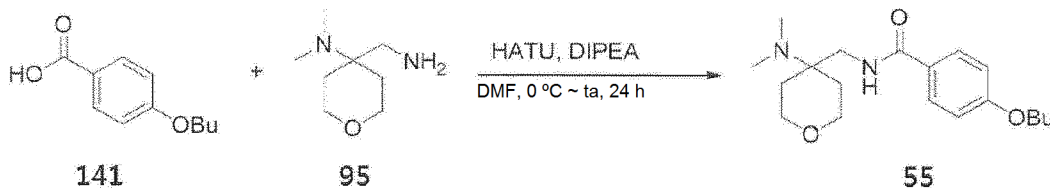
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (43,36 mg, 0,190 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 105, es decir, (1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-dimetilamina (33,2 mg, 0,173 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 54. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 54 como un producto deseado (VVZ-061; 52,30 mg, rendimiento del 75,2%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,60(m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,06~7,78 (m, 9H).

Ejemplo Preparativo 54: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 55 (VVZ-064)

[Esquema de reacción 55]



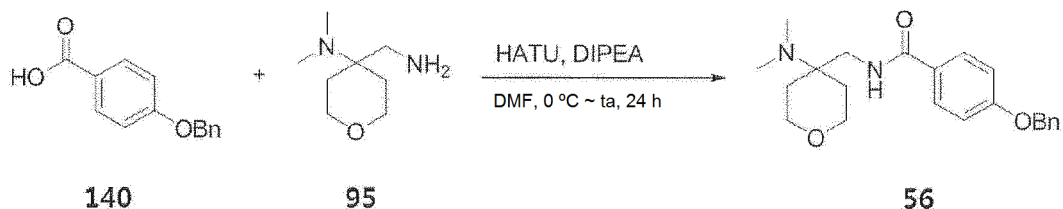
Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 141, es decir, ácido 4-butiloxibenzoico (50,00 mg, 0,257 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 95, es decir, 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-amina (40,74 mg, 0,257 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 55. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 55 como un producto deseado (WZ-064; 56,50 mg, rendimiento del 65,6%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,00(t, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,42 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 6,67~7,79 (dd, 4H).

5 **Ejemplo Preparativo 55: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 56 (VVZ-065)**

[Esquema de reacción 56]

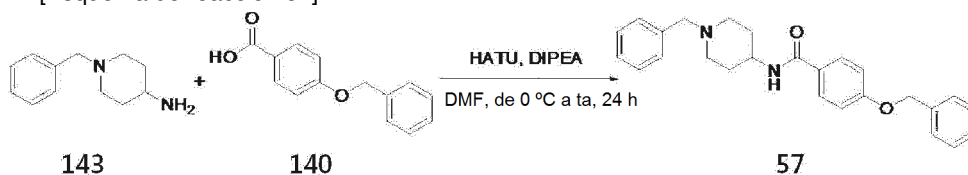


10 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (50,00 mg, 0,219 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 95, es decir, 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-amina (34,67 mg, 0,219 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 56. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 56 como un producto deseado (WZ-065; 37,40 mg, rendimiento del 46,3%).

15 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,63(m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,06~7,80 (m, 9H).

20 **Ejemplo Preparativo 56: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 57 (VVZ-066)**

[Esquema de reacción 57]

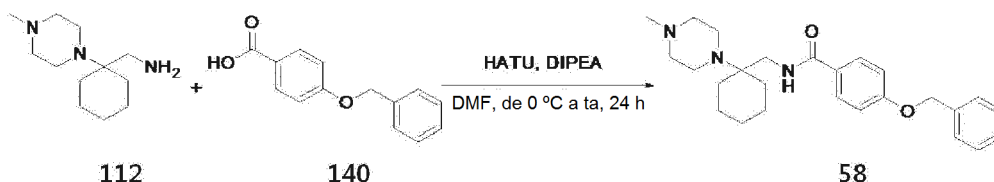


25 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (153,06 mg, 0,671 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 143, es decir, 1-bencilpiperidina-4-amina (116 mg, 0,610 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 57. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 57 como un producto deseado (WZ-066; 148,60 mg, rendimiento del 60,9%).

30 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,67(m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,04~7,79 (dd, 14H).

35 **Ejemplo Preparativo 57: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 58 (VVZ-069)**

[Esquema de reacción 58]



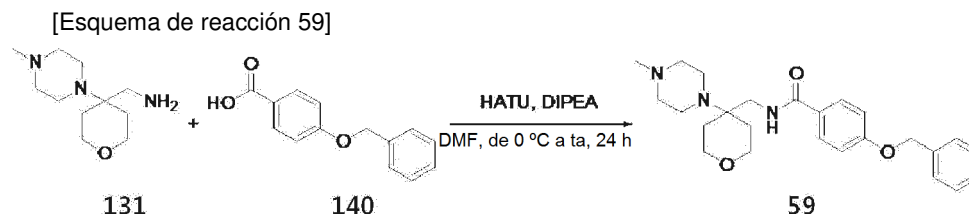
40 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (61,77 mg, 0,271 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 112, es decir, 1-[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]metanamina (52,00 mg, 0,271 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 58. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 58 como un producto deseado (WZ-069; 88,40 mg, rendimiento del 85,2%).

45 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) d 1,42(m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,07~7,78 (m, 9H).

Ejemplo Preparativo 58: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 59 (VVZ-072)

5

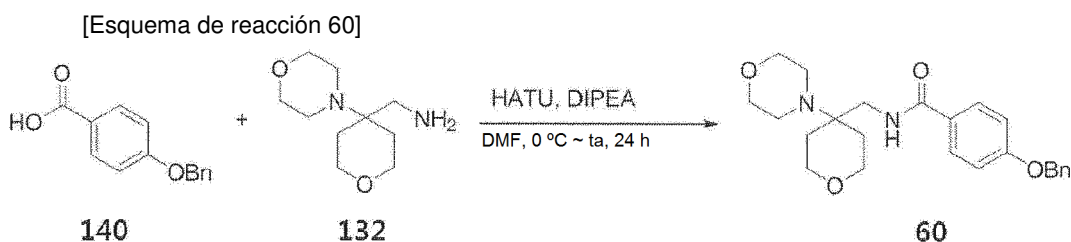


10 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (40,25 mg, 0,176 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 131, es decir, (4-(4-metilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (34,20 mg, 0,160 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 59. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 59 como un producto deseado (WZ-072; 38,10 mg, rendimiento del 56,1%).

15 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) d 1,61(m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,04~7,78 (m, 9H).

Ejemplo Preparativo 59: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 60 (VVZ-076)

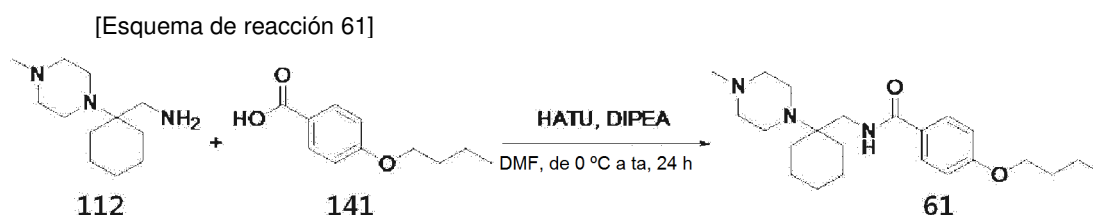
20



25 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 140, es decir, ácido 4-benciloxibenzoico (50 mg, 0,219 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 132, es decir, (4-morfolinotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (43,87 mg, 0,219 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 60. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 60 como un producto deseado (WZ-076; 76 mg, rendimiento del 84,5%).

Ejemplo Preparativo 60: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 61 (VVZ-077)

30

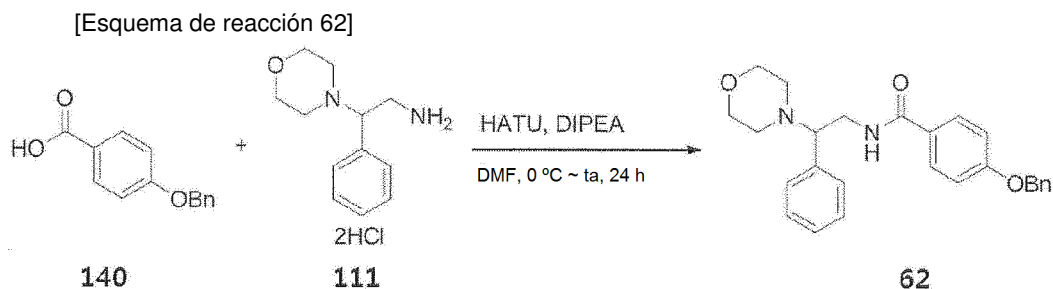


35 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, se usaron un compuesto representado por la Fórmula 141, es decir, ácido 4-butiloxibenzoico (37,10 mg, 0,191 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 112, es decir, 1-[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]metanamina (36,70 mg, 0,174 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 61. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 61 como un producto deseado (WZ-077; 50,10 mg, rendimiento del 74,4%).

40

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) d 0,99(t, 3H), 1,36~1,78 (m, 14H), 2,28 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 4,03 (t, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,74 (d, 1H).

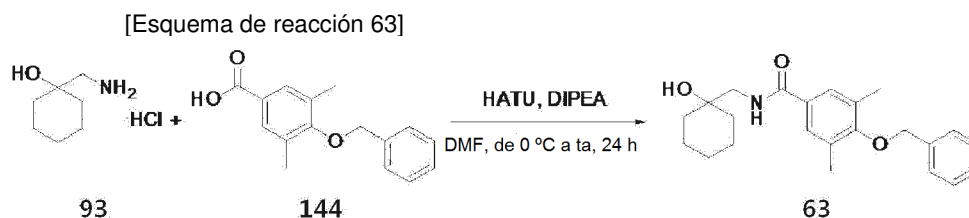
45

Ejemplo Preparativo 61: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 62 (VVZ-081)

5 Se añadió lentamente ácido 4-benciloxibenzoico representado por la Fórmula 140 (150 mg, 0,657 mmol, adquirido de TCI Co.) a diclorhidrato de 2-morfolin-2-il-2-feniletanamina representado por la Fórmula 111 (183,5 mg, 0,657 mmol, adquirido de Matrix Co.) y diisopropiletanamina (0,344 ml, 1,972 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 249,9 mg, 0,657 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo/metanol (9:1, v/v) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico (K₂CO₃), seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 10:1, v/v) usando gel de sílice (SiO₂). Como resultado, se produjo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 62 (WZ-081; 196 mg, rendimiento del 71,6%).

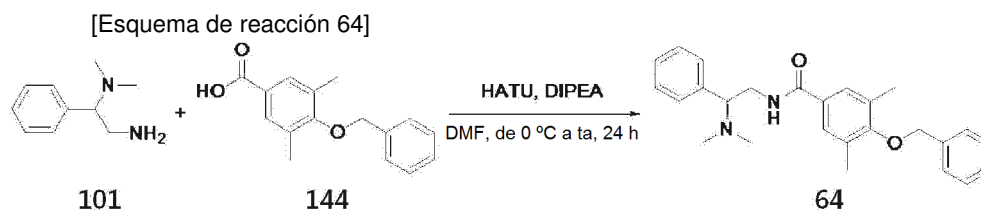
20 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
F_r(acetato de etilo/n-hexano/trietilamina, 2:1/0,1, v/v/v) 0,47;

RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 2,51 (s, 4 H), 3,57-3,62 (m, 1 H), 3,67-3,73 (m, 5 H), 3,98-4,02 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 7,00-7,02 (m, 2 H), 7,28-7,44 (m, 10 H), 7,61-7,64 (m, 2 H).

Ejemplo Preparativo 62: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 63 (VVZ-045)

30 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron 1-aminometil-1-ciclohexanol representado por la Fórmula 93 (49,80 mg, 0,301 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 144, es decir, ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico (84,75 mg, 0,331 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 63. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 63 como un producto deseado (WZ-045; 98,30 mg, rendimiento del 89,0%).

35 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,03~1,66 (m, 10H), 2,28 (s, 6H), 3,38 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,31~7,54 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 63: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 64 (VVZ-046)

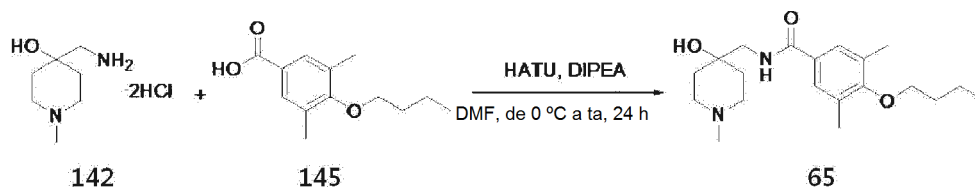
45 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 101, es decir, N,N-dimetil-1-feniletano-1,2-diamina (50,20 mg, 0,306 mmol) y un

compuesto representado por la Fórmula 144, es decir, ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico (86,17 mg, 0,336 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 64. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 64 como un producto deseado (WZ-046; 104,80 mg, rendimiento del 85,2%).

- 5 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 2,26 (s, 12H), 3,65 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 7,29~7,99 (m, 12H).

Ejemplo Preparativo 64: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 65 (VZ-053)

10 [Esquema de reacción 65]

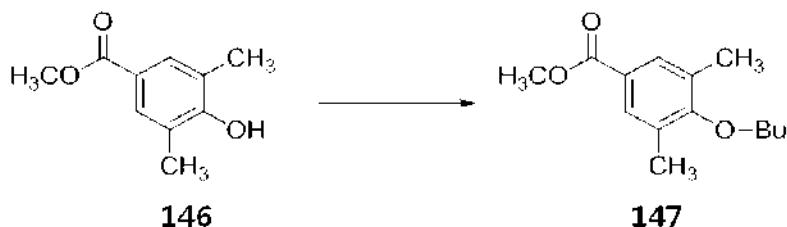


15 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 4-butiloxi-3,5-dimetilbenzoico representado por la Fórmula 145 (45,49 mg, 0,205 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 74 y un compuesto representado por la Fórmula 142, es decir, diclorhidrato de 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol (40,4 mg, 0,186 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 65. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 65 como un producto deseado (WZ-053; 60,20 mg, rendimiento del 92,8%).

- 20 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,02(t, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,81 (m, 6H), 2,30 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,81 (t, 2H), 7,53 (s, 2H).

25 El compuesto representado por la Fórmula 145 y usado aquí se sintetizó a través de una reacción química de dos (2) etapas después de partir de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoato de metilo adquirido de Medizin Co. Ltd.

ETAPA 1: Preparación de 4-butoxi-3,5-dimetilbenzoato de metilo



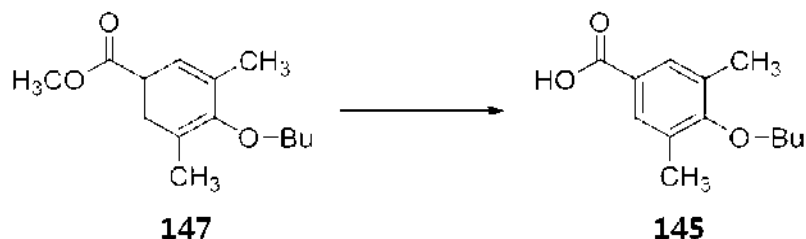
- 30 Una mezcla de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoato de metilo representado por la Fórmula 146 (1,72 g, 9,52 mmol), 1-bromobutano (1,13 ml, 10,47 mmol), carbonato potásico (K₂CO₃, 1,45 g, 10,47 mmol) y yoduro potásico (KI, 158 mg, 0,95 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de disminuir la temperatura de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, los sólidos se retiraron a través de filtración (y se lavaron con acetona) para obtener un filtrado. Después de añadir acetato de etilo al filtrado, la solución se lavó consecutivamente con agua y una solución 5 N de HCl. Después de separar una capa orgánica y de secar la misma con sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró a presión reducida para preparar una mezcla de concentrado. Esta mezcla se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1:5, v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de benciléter representado por la Fórmula 147 como un producto deseado (2,1 g, 93 %). Los datos del análisis del producto se proporcionan de la siguiente manera:

40 F_r(acetato de etilo/hexano, 1:5, v/v) 0,5;

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃-d₁) δ 1,00 (t, 3 H, J = 7,0 Hz), 1,52-1,56 (m, 2 H), 1,77-1,82 (m, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 3,79 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 3,88 (s, 3 H), 7,71 (s, 2 H).

45

ETAPA 2: Preparación de ácido 4-butoxi-3,5-dimetilbenzoico



5 Una solución de 4-butoxi-3,5-dimetilbenzoato de metilo representado por la Fórmula 147 (2,1 g, 8,89 mmol) disuelto en hidróxido potásico (KOH, 44 %, 5 ml) y metanol (40 ml) se agitó a 65 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró a presión reducida. Después de disolver la mezcla de concentrado en agua y de lavar después la mezcla con éter etílico (x 3), se añadió una solución acuosa 5 N de HCl se añadió a la solución obtenida para alcanzar pH 1. Un precipitado generado durante este proceso se obtuvo a través de filtración.

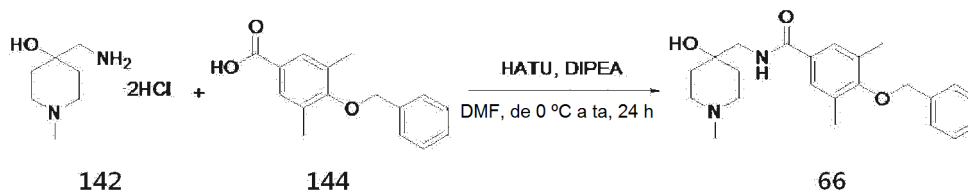
10 Después de lavar el precipitado obtenido varias veces con agua y de secar el mismo, el precipitado seco se sometió a recristalización en un disolvente de acetato de etilo/hexano. Como resultado, se obtuvo ácido benzoico representado por la Fórmula 145 como un producto deseado (907 mg, 46 %). Los datos del análisis del producto se proporcionan de la siguiente manera:

15 Fr(acetato de etilo/hexano, 1:2, v/v) 0,2;
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃-d₁) δ 1,00 (t, 3 H, J = 7,5 Hz), 1,53-1,57 (m, 2 H), 1,79-1,82 (m, 2 H), 2,32 (s, 6 H), 3,81 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 7,78 (s, 2 H).

Ejemplo Preparativo 65: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 66 (VVZ-054)

20

[Esquema de reacción 66]



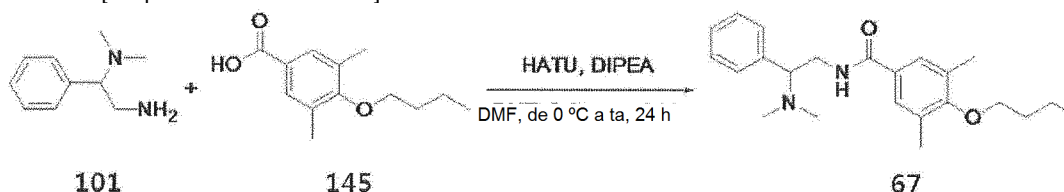
25 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 142, es decir, diclorhidrato de 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol (44,30 mg, 0,204 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 144, es decir, ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico (57,52 mg, 0,224 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 66. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 66 como un producto deseado (WZ-054; 72,80 mg, rendimiento del 93,3%).

30 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,82(m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,33~7,57 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 66: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 67 (VVZ-057)

35

[Esquema de reacción 67]



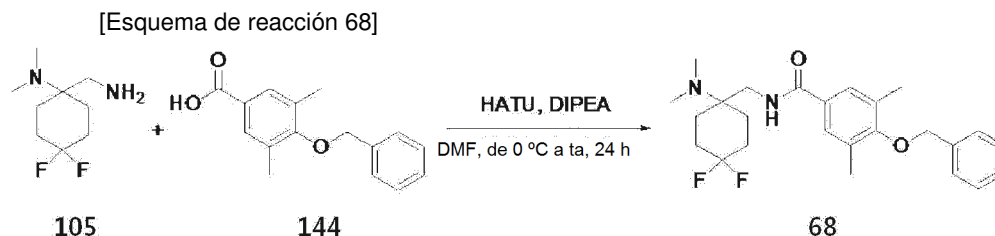
40 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, se usaron ácido 4-butoxi-3,5-dimetilbenzoico representado por la Fórmula 145 (54,48 mg, 0,245 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 74 y un compuesto representado por la Fórmula 101, es decir, (2-amino-1-feniletil)dimetilamina (36,6 mg, 0,223 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 67. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 67 como un producto deseado (WZ-057; 67,80 mg, rendimiento del 82,6%).

45 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,01(t, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,24 (s, 6H), 3,65 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,96 (dd, 1H), 7,35 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 67: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 68 (VVZ-058)

5

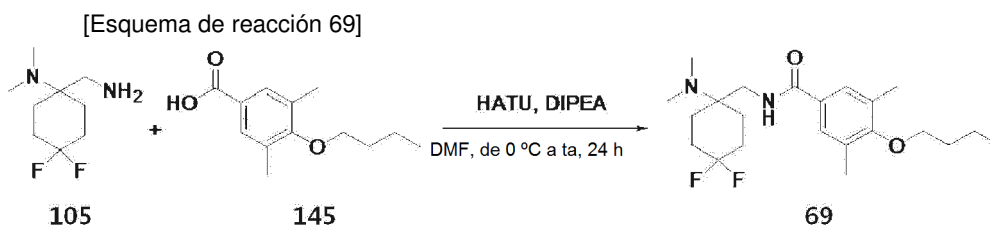


10 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron 1-(aminometil)-4,4-difluoro-N,N-dimetilciclohexanamina representada por la Fórmula 105 (33,40 mg, 0,174 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 144, es decir, ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico (48,98 mg, 0,191 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 68. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 68 como un producto deseado (WZ-058; 59,10 mg, rendimiento del 79,0%).

15 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,64(m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,41 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,33~7,51 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 68: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 69 (VVZ-059)

20

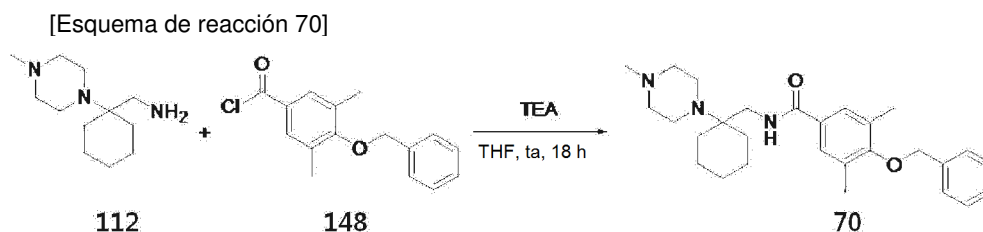


25 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron ácido 4-butiloxi-3,5-dimetilbenzoico representado por la Fórmula 145 (39,30 mg, 0,177 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 64 y un compuesto representado por la Fórmula 105, es decir, (1-aminometil-4,4-difluoro-ciclohexil)-dimetilamina (30,9 mg, 0,177 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 69. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 69 como un producto deseado (WZ-059; 50,80 mg, rendimiento del 79,7%).

30 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,02(t, 3H), 1,57 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,40 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 7,48 (s, 2H).

Ejemplo Preparativo 69: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 70 (VVZ-063)

35



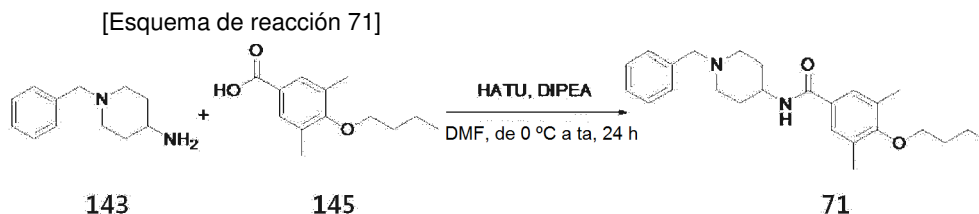
40 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 1, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 112, es decir, 1-[1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclohexil]metanamina (36,60 mg, 0,187 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 148, es decir, cloruro del ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico (56,62 mg, 0,206 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 70. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 70 como un producto deseado (WZ-063; 72,30 mg, rendimiento del 85,8%).

45 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) d 1,41(m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,48 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 7,35~7,51 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 70: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 71 (VVZ-070)

5

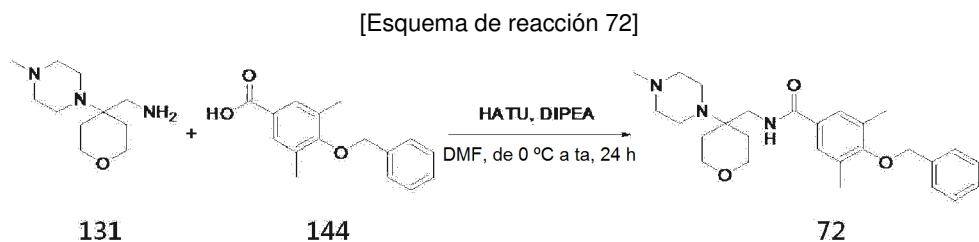


10 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, se usaron ácido 4-butiloxi-3,5-dimetilbenzoico representado por la Fórmula 145 (67,21 mg, 0,302 mmol) preparado en el Ejemplo Preparativo 74 y un compuesto representado por la Fórmula 143, es decir, 1-bencilpiperidin-4-amina (52,30 mg, 0,275 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 71. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 71 como un producto deseado (WZ-070; 75,80 mg, rendimiento del 69,9%).

15 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) d 0,92(t, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,87 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 7,18~7,40 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 71: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 72 (VVZ-075)

20

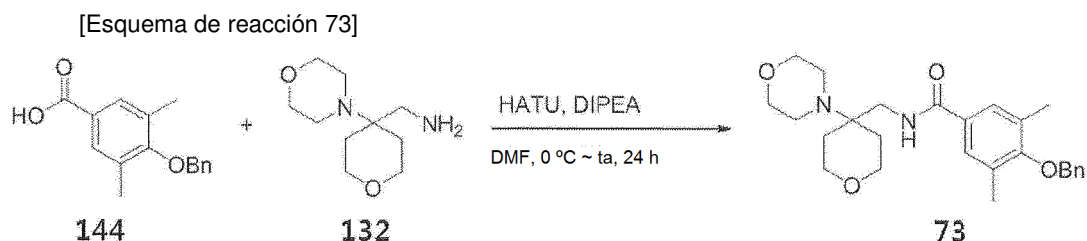


25 Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 131, es decir, (4-(4-metilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (47,7 mg, 0,224 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 144, es decir, ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico (63,04 mg, 0,246 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 72. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 72 como un producto deseado (WZ-075; 58,80 mg, rendimiento del 58,2%).

30 Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
RMN ¹H (MeOD-d₄) d 1,53(m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,22 (s, 9H), 2,43 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,24~7,42 (m, 7H).

Ejemplo Preparativo 72: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 73 (VVZ-079)

35



40 Se añadió lentamente ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico representado por la Fórmula 144 (50 mg, 0,195 mmol, adquirido de Medizin Co. Ltd.) a (4-morfolinotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina representada por la Fórmula 132 (39,09 mg, 0,195 mmol) preparada en el Ejemplo Preparativo 42 y una solución de diisopropiletilamina (0,102 ml, 0,585 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 70,46 mg, 0,185 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico (K₂CO₃), seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de

secar la capa orgánica con sulfato de magnesio (MgSO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación usando un cartucho de gel de sílice (SiO₂) (acetato de etilo/metanol/solución de amoníaco, 10:1:0,5, v/v/v). Como resultado, se produjo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 73 (WZ-079; 67,9 mg, rendimiento del 79,4%).

5

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

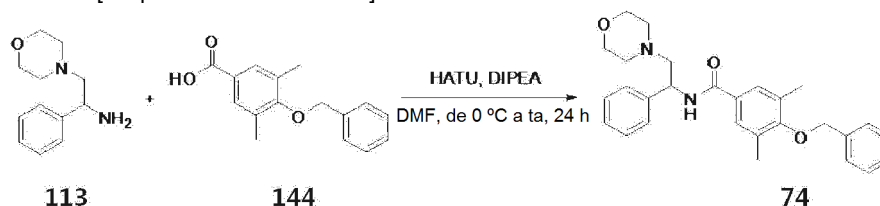
F_r(Cloroformo/metanol, 10:1, v/v) 0,54;

RMN ¹H (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1,62 (t, 2 H, J = 11,8 Hz), 1,84-1,87 (m, 2 H), 2,31 (s, 6 H), 2,76 (t, 4 H, J = 4,5 Hz), 3,51 (s, 2 H), 3,64-3,70 (m, 6 H), 3,86 (t, 2 H, J = 10,3 Hz), 4,89 (s, 2 H), 7,34-7,40 (m, 3 H), 7,46 (d, 2 H, J = 7,0 Hz), 7,52 (s, 2 H).

10

Ejemplo Preparativo 73: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 74 (VVZ-080)

[Esquema de reacción 74]



15

Se añadió lentamente 2-morfolino-1-feniletanamina representada por la Fórmula 113 (38,4 mg, 0,186 mmol) a ácido 4-benciloxi-3,5-dimetilbenzoico representado por la Fórmula 144 (52,5 mg, 0,205 mmol, adquirido de Medizin Co. Ltd.) y una solución de diisopropiletanamina (0,13 ml, 0,745 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 77,9 mg, 0,205 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo (2 ml) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución de carbonato potásico (K₂CO₃), seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico (Na₂SO₄), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se movió a un tubo de cartucho (6 ml, ácido benenosulfónico, 904030-WJ, UCT) usando una pequeña cantidad de acetato de etilo. Las impurezas se eliminaron usando metanol (15 ml) y después se realizaron separación y purificación (usando acetato de etilo/metanol/trietilamina, 20:2:1, v/v/v) para producir un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 74 como un producto deseado (WZ-080; 31 mg, rendimiento del 37%).

20

25

30

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

F_r(acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,3;

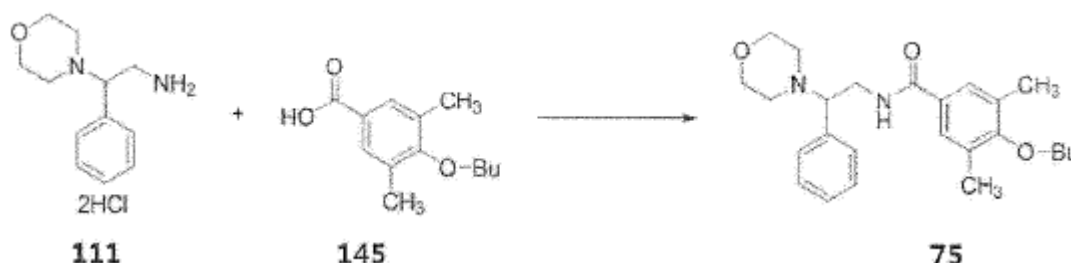
HRMS (EI+) calc. para C₂₈H₃₂N₂O₃([M+]) 444,2413,

RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 2,32 (s, 6 H), 2,50-2,51 (m, 2 H), 2,58-2,63 (m, 4 H), 3,68-3,72 (m, 4 H), 4,88 (s, 2 H), 5,30 (dd, 1 H, J = 5,0 Hz, 5,5 Hz), 7,25 (t, 1 H, J = 7,0 Hz), 7,32-7,40 (m, 7 H), 7,47 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,58 (s, 2 H).

35

Ejemplo Preparativo 74: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 75 (VVZ-082)

[Esquema de reacción 75]



40

45

Se añadió lentamente ácido 3,5-dimetil-4-butiloxibenzoico representado por la Fórmula 145 (150 mg, 0,675 mmol) a diclorhidrato de 2-morfolin-4-il-2-feniletanamina representado por la Fórmula 111 (188,4 mg, 0,675 mmol, adquirido de Matrix Co.) y una solución de diisopropiletanamina (0,344 ml, 1,972 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C y de añadir metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 256,6 mg, 0,675 mmol) a la misma, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadió cloroformo/etanol (9:1, v/v) al concentrado restante para preparar una solución. La solución se lavó con una solución

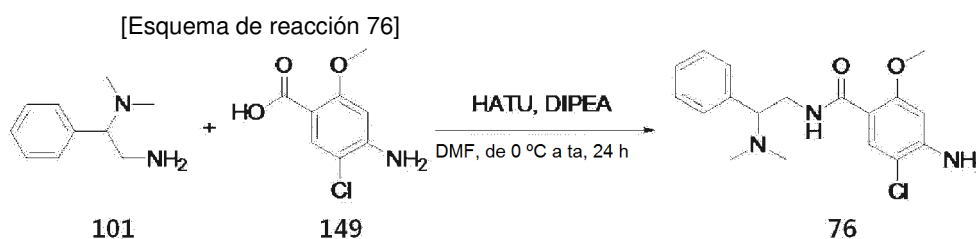
de carbonato potásico (K_2CO_3), seguido de separación para formar una capa orgánica. Después de secar la capa orgánica con sulfato de magnesio ($MgSO_4$), el disolvente se retiró de nuevo a presión reducida. La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (cloroformo/metanol, 10:1, v/v) usando gel de sílice (SiO_2). Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 75 como un producto deseado (WZ-082; 190,6 mg, rendimiento del 68,8%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

F_r (acetato de etilo/n-hexano/trietilamina, 2:1/0,1, v/v/v) 0,34;

RMN 1H (500 MHz, MeOD- d_4) δ 1,02 (t, 3 H, J = 7,2 Hz), 1,55-1,61 (m, 2 H), 1,77-1,82 (m, 2 H), 2,27 (s, 6 H), 2,51 (a, 4 H), 3,56-3,60 (m, 1 H), 3,68-3,74 (m, 5 H), 3,80 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 3,98-4,02 (m, 1 H), 7,32-7,38 (m, 7 H).

Ejemplo Preparativo 75: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 76 (VVZ-043)

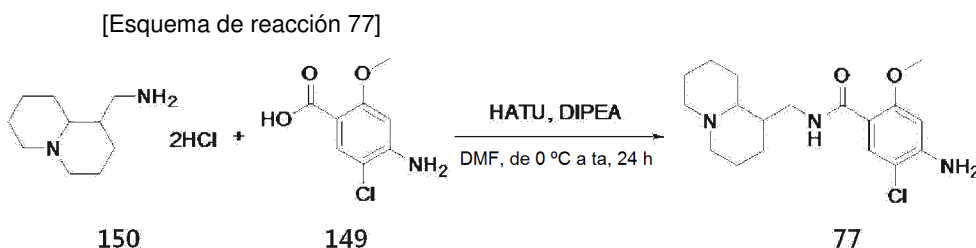


Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, se usaron un compuesto representado por la Fórmula 101, es decir, N,N-dimetil-1-feniletano-1,2-diamina (98,10 mg, 0,597 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 149, es decir, ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (132,16 mg, 0,657 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 76. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 76 como un producto deseado (WZ-043; 77,00 mg, rendimiento del 37,1%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN 1H (MeOD- d_4) δ 2,23 (s, 6H), 3,46 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,76 (s, 1H).

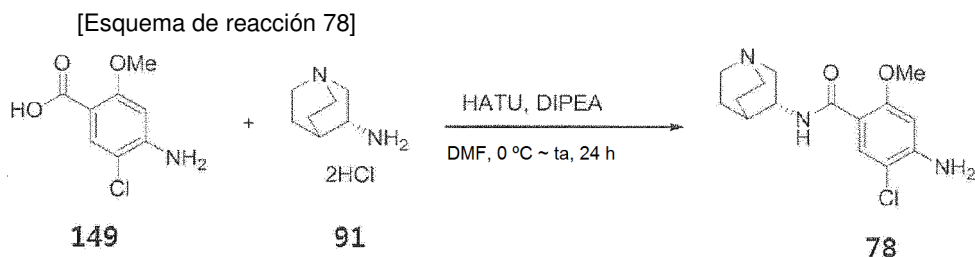
Ejemplo Preparativo 76: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 77 (VVZ-044)



Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 150, es decir, diclorhidrato de C-(octahidroquinolizin-1-il)metilamina (24,90 mg, 0,103 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 149, es decir, ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (22,84 mg, 0,114 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 77. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 77 como un producto deseado (WZ-044; 24,40 mg, rendimiento del 67,2%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN 1H (MeOD- d_4) δ 1,33(m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,82 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,47 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

Ejemplo Preparativo 77: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 78 (VVZ-047)

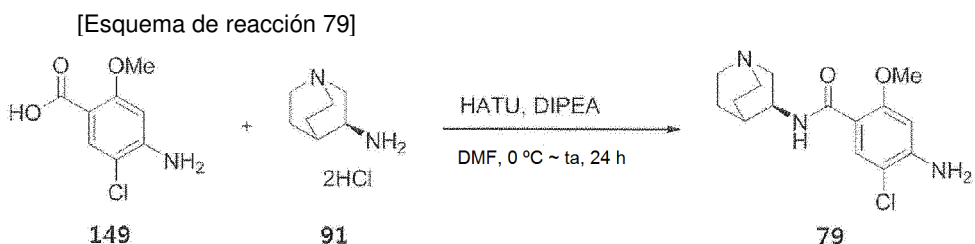
5

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 91, es decir, clorhidrato de (R)-3-aminoquinuclidina (44,90 mg, 0,225 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 149, es decir, ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (50,01 mg, 0,248 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 78. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 78 como un producto deseado (WZ-047; 54,40 mg, rendimiento del 77,9%).

10

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera. RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,64(m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,88 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,79 (m, 1H).

15

Ejemplo Preparativo 78: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 79 (VVZ-049)

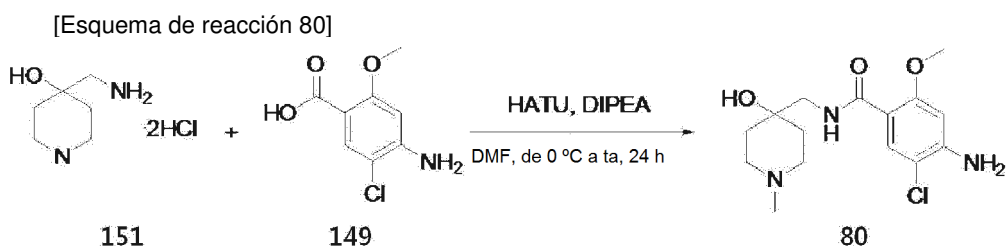
20

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 91, es decir, clorhidrato de (S)-3-aminoquinuclidina (44,90 mg, 0,225 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 149, es decir, ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (50,01 mg, 0,248 mmol) de acuerdo con la Fórmula 79. Se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 79 como un producto deseado (WZ-049; 47,50 mg, rendimiento del 68,0%).

25

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera. RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,64(m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

30

Ejemplo Preparativo 79: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 80 (VVZ-055)

35

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 151, es decir, clorhidrato de 4-(1-metilpiperidin-4-ol) (58,90 mg, 0,271 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 149, es decir, ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (60,02 mg, 0,298 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 80. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 80 como un producto deseado (WZ-055; 44,70 mg, rendimiento del 50,3%).

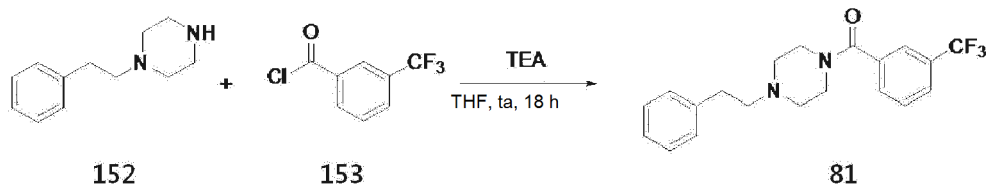
40

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera. RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,75(m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,51 (s, 1H), 7,83 (s, 1H).

Ejemplo Preparativo 80: Preparación del compuesto representado**por la Fórmula 81 (VVZ-042)**

5

[Esquema de reacción 81]

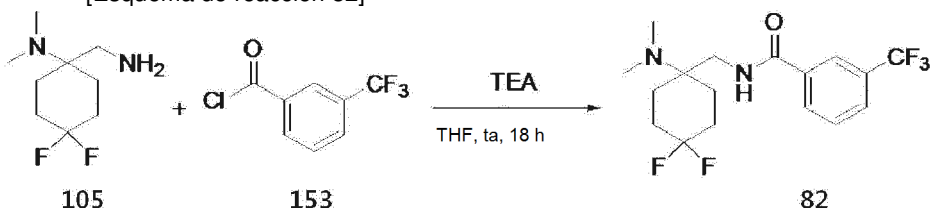


Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 1, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 152, es decir, 1-(2-feniletil)piperazina (95,90 mg, 0,504 mmol) y cloruro del ácido 3-(trifluorometil)benzoico representado por la Fórmula 153 (105,11 mg, 0,504 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 81. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 81 como un producto deseado (WZ-042; 127,00 mg, rendimiento del 69,5%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
 15 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 2,43(m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 7,05~7,70 (m, 9H).

Ejemplo Preparativo 81: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 82 (VVZ-062)

[Esquema de reacción 82]



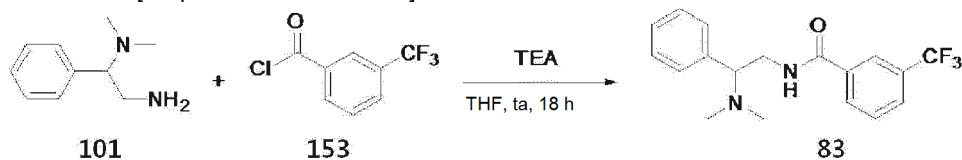
20

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 1, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 105, es decir, 1-(aminometil)-4,4-difluoro-N,N-dimetilciclohexanamina (47,00 mg, 0,244 mmol) y cloruro del ácido 3-(trifluorometil)benzoico representado por la Fórmula 153 (56,09 mg, 0,269 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 82. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 82 como un producto deseado (WZ-062; 66,90 mg, rendimiento del 75,1%).

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.
 30 RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 1,62(m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,41 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 7,68~8,13 (m, 4H).

Ejemplo Preparativo 82: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 83 (VVZ-078)

[Esquema de reacción 83]



35

Como se muestra en el esquema de reacción 83, se enfriaron a 0 °C N,N-dimetil-1-feniletano-1,2-diamina representada por la Fórmula 101 (439,1 mg, 2,67 mmol, adquirida de Alfa Aesar Co.) y una solución de trietilamina (0,75 ml, 5,35 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno, después, se le añadió lentamente una solución de cloruro del ácido 3-(trifluorometil)benzoico representado por la Fórmula 153 (613,17 mg, 2,94 mmol, adquirido de TCI Co.) en THF (15 ml). Después de agitar la mezcla al mismo tiempo durante 30 minutos, la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 18 horas. Un precipitado generado durante la reacción se retiró a través de filtración. La solución restante se diluyó con cloroformo y esta solución diluida se lavó con una solución de carbonato potásico (K₂CO₃), seguido de separación y secado de la misma con sulfato sódico (Na₂SO₄). La mezcla concentrada al vacío obtenida se sometió a separación y purificación a través de cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) usando gel de sílice (SiO₂), dando como resultado un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 83 como un producto deseado (WZ-078; 632,5 mg, rendimiento del 70%).

45

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

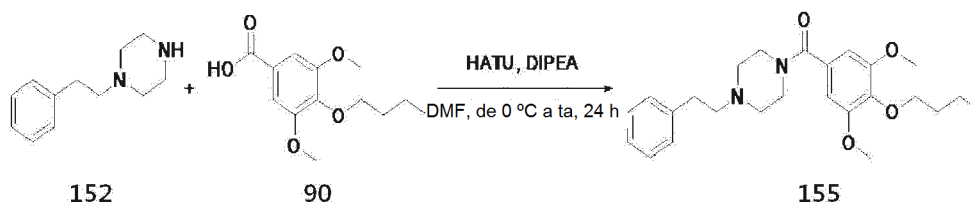
F_r(acetato de etilo/hexano/trietilamina, 2:1:0,1, v/v/v) 0,4;

HRMS (EI+) calc. para C₁₈H₁₉F₃N₂O([M+]) 336,1449,

RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 2,27 (s, 6 H), 3,70-3,72 (m, 2 H), 4,00 (dd, 1 H, J = 4,5 Hz, 7,5 Hz), 7,28-7,37 (m, 5 H), 7,60 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,79 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,87 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo Preparativo 83: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 155 (VVZ-085)

[Esquema de reacción 84]



10

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 152, es decir, 1-(2-feniletíl)piperazina (222,00 mg, 1,167 mmol) y un compuesto representado por la Fórmula 90, es decir, ácido 3,5-dimetoxi-4-butoxibenzoico (326,34 mg, 1,283 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 84. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 155 como un producto deseado (WZ-085; 485,0 mg, rendimiento del 97,5%).

15

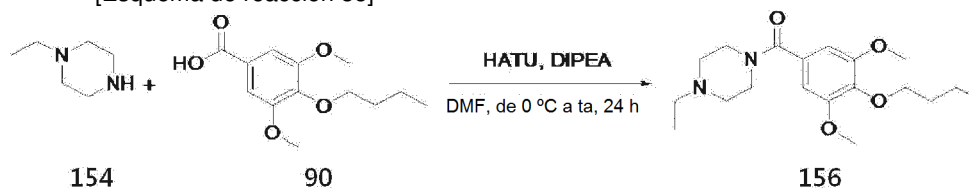
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄+DMSO-d₆) δ 0,96 (t, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,95 (t, 2H), 6,70 (s, 2H), 7,15~7,27 (m, 5H).

20

Ejemplo Preparativo 84: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 156 (VVZ-086)

[Esquema de reacción 85]



25

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, y se usaron un compuesto representado por la Fórmula 154, es decir, 1-etilpiperazina (182,00 mg, 1,594 mmol) y ácido 3,5-dimetoxi-4-butoxibenzoico representado por la Fórmula 90 (445,81 mg, 1,753 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 85. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 156 como un producto deseado (WZ-086; 472,00 mg, rendimiento del 84,5%).

30

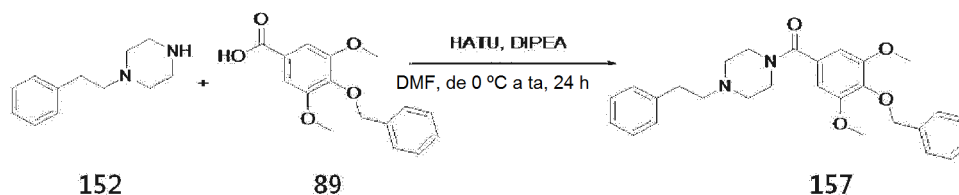
Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 0,96(t, 3H), 1,12 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,48 (c, 2H), 2,55 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,92 (t, 2H), 3,95 (m, 1H), 6,70 (s, 2H).

35

Ejemplo Preparativo 85: Preparación del compuesto representado por la Fórmula 157 (VVZ-087)

[Esquema de reacción 86]



40

Se realizaron los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Preparativo 2, se usaron un compuesto representado por la Fórmula 152, es decir, 1-(2-feniletíl)piperazina (134,5 mg, 0,707 mmol) y ácido 4-benciloxi-3,4-dimetoxibenzoico representado por la Fórmula 89 (234,35 mg, 0,813 mmol) de acuerdo con el esquema de reacción 86. Como resultado, se obtuvo un compuesto de benzamida representado por la Fórmula 157 como un producto deseado (WZ-087; 312,90 mg, rendimiento del 96,1%).

45

Se proporcionan datos de análisis del compuesto de benzamida producido de la siguiente manera.

RMN ¹H (MeOD-d₄) δ 2,5(m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 4,98 (s, 2H), 6,69 (s, 2H), 7,15~7,45 (m, 8H).

5 [Ejemplo 2]

Determinación de la actividad en múltiples dianas

10 En el presente ejemplo, se demostró que el compuesto novedoso de la presente invención funciona simultáneamente sobre ambas dianas GlyT2 y 5HT2A, que son bien conocidas como dianas en asociación con el dolor.

2-1. Experimento para la determinación de la actividad diana GlyT2

15 GlyT2 (transportador de glicina de tipo 2) es un transportador electrogénico asociado con el transporte de iones Na⁺/Cl⁻, principalmente distribuido alrededor de la parte de la médula espinal y tiene una función importante en la transferencia de una señal de dolor en la médula espinal.

20 Para identificar el hecho de que el compuesto novedoso de la presente invención tenga actividad dirigida a GlyT2, se realizó un ensayo de potencial de membrana. El ensayo de potencial de membrana FLIPR se usa para medir la modulación de canales de iones causada por un aumento o disminución en la señal de fluorescencia debida a variaciones del potencial de membrana celular. Esto se basa en un principio de que, si se introducen iones (+) en la célula y se despolariza la membrana celular, la señal de fluorescencia aumenta, mientras que la señal de fluorescencia se reduce cuando se liberan iones (+) de la célula para causar, por tanto, hiperpolarización.

25 En primer lugar, Se transfectó el vector pcDNA4/TO que codifica GlyT2 de rata en células HEK293, para preparar una línea celular recombinante estable, es decir, T-r_{ex}-293-rGlyT2. Se preparó una placa de fondo transparente de 92 pocillos (Greiner n.º 655090) recubierta con poli-D-lisina, y las células recombinantes anteriores (T-r_{ex}-293-rGlyT2) se sembraron a 3,2x10⁴/pocillo en la misma usando un medio que contenía 15 µg/ml de tetraciclina. Después de esto, se realizó incubación a 37 °C durante 48 horas en condiciones de CO₂ al 5% para expresar GlyT2. Se añadieron 10 ml de tampón de ensayo (HBSS 1X, HEPES 20 mM, pH 7,4) a una solución de colorante azul y se disolvió suficientemente en el mismo para preparar una solución de colorante de potencial de membrana. Después de retirar el medio del pocillo que mostraba expresión GlyT2, se añadió la solución de colorante de potencial de membrana al pocillo en una cantidad de 100 µl/pocillo y se incubó durante 20 minutos.

35 De acuerdo con el protocolo del kit de ensayo de potencial de membrana FLIPR, se configuró el software SoftMax Pro Software of FlexStation 3 (Molecular Devices, Estados Unidos). Se determinó un grado de expresión de GlyT2 de modo que el grado de despolarización de membrana celular respecto a una cantidad administrada de glicina durante el tratamiento con glicina se indique en unidades relativas de fluorescencia (URF) y se calcula las URF (Máx-Mín) sustrayendo el valor mínimo del valor máximo de URF. Después de tratar en primer lugar 10 µM del compuesto novedoso de acuerdo con la presente invención, se trató glicina y se determinaron las URF (Máx-Mín) para la administración de glicina. Después, con el resultado determinado, se evaluó el grado de inhibición de la despolarización (% de inhibición) para cada compuesto, en comparación con un control positivo.

45 El control positivo usado en este documento fue ORG25543 (500 nM) que tiene fuerte eficacia inhibidora específica para GlyT2.

2-2. Experimento para la determinación de la actividad diana 5HT2A

50 Como 5HT2A es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) incluido en una familia de receptores de serotonina, se realizó un experimento usando un ensayo de calcio. Un ensayo de calcio se basa en un principio de que, cuando se une un ligando a un receptor, se libera un ion calcio (Ca²⁺) en el citoplasma y se combina con el colorante en una célula para generar una señal de fluorescencia.

55 En primer lugar, se sembraron células HEK293 en una placa de fondo transparente de 92 pocillos (Greiner n.º 655090) a 2,0-8.0x10⁴/pocillo. Después de 24 horas, se realizó transfección usando lipofectamine 2000 (Introgen n.º 11668-019). Unas 24 horas después de la transfección, se retiró el medio de cada pocillo y se puso colorante de calcio en el pocillo con 100 µl por pocillo, seguido de incubación. De acuerdo con el protocolo del kit de ensayo de calcio FLIPR, se configuró el software SoftMax Pro Software of FlexStation 3 (Molecular Devices, Estados Unidos). Después de tratar en primer lugar 10 µM del compuesto novedoso de acuerdo con la presente invención, se trató serotonina y se determinó el grado de flujo de calcio en la célula en relación con la administración de serotonina en términos de valor de URF (Máx-Mín). Después, se evaluó el grado de inhibición de flujo de calcio (% de inhibición) para cada compuesto, en comparación con un control positivo.

65 El control positivo usado en este documento fue MDL11939 (100 nM) que tiene fuerte eficacia inhibidora específica para 5HT2A.

2-3. Resultados experimentales de la determinación de actividad de múltiples dianas

Para la eficacia inhibidora de GlyT2, se definió la eficacia del compuesto ORG25543 (500 nM) como un 100 %. Asimismo, para la eficacia inhibidora de 5HT2A, se definió la eficacia de MDL11939 (100 nM) como un 100 %. Por lo tanto, la eficacia inhibidora de la diana de cada compuesto se indicó en un valor relativo en comparación con la eficacia definida anteriormente.

Como se muestra en la tabla 1 a continuación, se demostró que el compuesto de la invención funcionaba simultáneamente sobre dos dianas. Por consiguiente, puede entenderse que el compuesto novedoso de la presente invención puede usarse como un agente terapéutico novedoso para el dolor para superar los problemas de un fármaco convencional que contiene un material que actúa fuertemente, pero selectivamente, sobre una única diana.

[Tabla 1]

Fórmula	N.º de serie del compuesto	% de inhibición de GlyT2	% de inhibición de 5HT2A
Fórmula 4	WZ-003	78,2	31,6
Fórmula 6	VVZ-005	101,3	61,2
Fórmula 7	WZ-006	48,9	89,8
Fórmula 8	WZ-009	116,7	90,4
Fórmula 9	VVZ-010	102,5	108,1
Fórmula 10	WZ-011	88,8	56,2
Fórmula 11	WZ-012	117,9	76,1
Fórmula 12	WZ-013	72,9	48,5
Fórmula 13	VVZ-014	75,0	93,6
Fórmula 14	WZ-015	108,0	57,0
Fórmula 15	VVZ-016	109,3	97,5
Fórmula 17	VVZ-018	76,8	70,7
Fórmula 19	WZ-020	102,6	94,1
Fórmula 23	WZ-024	96,7	70,5
Fórmula 27	WZ-028	87,9	93,9
Fórmula 28	WZ-029	46,0	71,3
Fórmula 32	WZ-033	104,9	97,1
Fórmula 34	WZ-035	84,8	100,8
Fórmula 35	WZ-036	103,2	66,1
Fórmula 36	WZ-037	100,3	99,8
Fórmula 47	VVZ-038	108,2	96,1
Fórmula 38	VVZ-041	79,2	105,1
Fórmula 81	WZ-042	34,4	107,2
Fórmula 64	WZ-046	113,4	54,2
Fórmula 78	WZ-047	23,4	78,8
Fórmula 39	WZ-050	116,7	107,8
Fórmula 50	VVZ-051	110,5	95,0
Fórmula 51	WZ-052	76,6	102,8
Fórmula 65	WZ-053	59,6	31,4
Fórmula 66	WZ-054	82,9	57,1

Fórmula	N.º de serie del compuesto	% de inhibición de GlyT2	% de inhibición de 5HT2A
Fórmula 80	WZ-055	55,3	146,1
Fórmula 67	WZ-057	101,3	65,7
Fórmula 68	WZ-058	101,7	134,0
Fórmula 69	WZ-059	101,9	56,1
Fórmula 53	VVZ-060	59,3	77,0
Fórmula 54	VVZ-061	96,0	113,0
Fórmula 70	WZ-063	112,3	76,7
Fórmula 56	WZ-065	105,1	107,8
Fórmula 41	WZ-068	105,4	69,1
Fórmula 58	VVZ-069	83,9	150,3
Fórmula 42	VVZ-071	78,8	60,8
Fórmula 59	WZ-072	59,1	101,2
Fórmula 44	WZ-074	73,5	154,9
Fórmula 60	WZ-076	50,6	113,1
Fórmula 61	WZ-077	42,2	121,4
Fórmula 74	VVZ-080	40,6	113,1
Fórmula 62	VVZ-081	45,3	71,5
Fórmula 46	VVZ-084	79,0	94,4

[Ejemplo 3]

Determinación de la eficacia de supresión del dolor de cada compuesto en modelo de dolor neuropático (modelo de Chung)

3-1. Animal de ensayo

En el presente ejemplo, se adquirieron ratas macho Sprague-Dawley que pesaban de 100 a 120 g de Core-tech (Pyeongtaek, Gyeonggi -do, Corea) y se usaron. Las ratas se mantuvieron en una instalación limpia a una temperatura y humedad constantes con un periodo de iluminación de 12 horas. Se proporcionaron libremente alimento y agua durante el experimento.

3-2. Determinación de la eficacia de supresión del dolor de cada compuesto en modelo de dolor neuropático (modelo de Chung)

El modelo de Chung (modelo SNL) es un modelo animal para dolor neuropático y ampliamente usado como método de referencia para modelos animales de dolor en empresas farmacéuticas globales de todo el mundo.

Después de anestesiarse al animal de ensayo en el ejemplo 3-1, es decir, la rata por inhalación de isoflurano, los nervios lumbares de la izquierda L5 y L6 se ataron fuertemente en los extremos de los ganglios dorsales y en delante de una entrada a un nervio ciático usando una fibra de suturar (sutura de seda 6-0) de acuerdo con un documento conocido (Kim y Chung (1992), Pain 50(3): 355-63)). Después de suturar una parte cortada de la rata, la rata se colocó en un entorno de vida convencional para recuperarse durante 2 semanas. Los procedimientos anteriores indujeron dolor físico anómalo en la pata trasera izquierda de la rata. Para determinar dicho dolor físico (táctil) anómalo, la rata se colocó en una caja de custodia que tiene una malla de alambre en el fondo. Mientras se aplicaba un estímulo gradualmente creciente a la superficie de la planta de la pata en la que se ha infligido la lesión nerviosa (usando un filamento de von Frey con un intervalo de 0,41 a 15,8 g), se observó y registró una intensidad de estímulo a la que responde el dolor (comportamiento de que la rata quita las patas rápidamente y se lame o chupa sus patas). De acuerdo con el estudio de Chaplan *et al.* (1994)(Chaplan *et al.* (1994) J. Neurosci. Methods 53(1):55-63), se determinó el umbral de retirada de la pata (PWT) mientras se aumentaba continuamente o se disminuía la intensidad del estímulo. Los resultados determinados se evaluaron aplicando la manera ascendente-descendente de Dixon. Únicamente las ratas con un trastorno del comportamiento (por ejemplo, arrastrando o

colgando la pata) se criaron y usaron en el estudio y las ratas se usadas en este documento tenían PWT de no más de 3,16 g. La medición se hizo antes y 2 semanas después de la operación quirúrgica.

Después de medir un grado de respuesta básica antes de la inyección del fármaco, cada uno de los compuestos representados por las fórmulas 2, 3, 6, 10, 12, 15, 19, 20, 23, 24, 28, 31, 37, 38, 41, 47, 59, 60, 65, 81, 82 y 83 (los compuestos representados por las fórmulas 2, 6, 12, 15, 23, 24, 28, 31, 41 pueden usar una sal de ácido clorhídrico) y un disolvente se administraron por inyección subcutánea (50 mg/kg) o administración oral (100 mg/kg) y, después de la inyección del fármaco, se repitió la medición a intervalos constantes (30 minutos y 60 minutos para administración subcutánea y 60 minutos y 120 minutos o 60 minutos y 90 minutos para administración oral).

Un examinador para la medición de PWT realiza la medición en una condición de ensayo enmascarado que no indica los fármacos que se administran a cada rata para el ensayo y, durante la medición, a las ratas de control se les administra gabapentina (de 55 a 70 mg/kg administración intraperitoneal) también se mezclaron aleatoriamente con las ratas de ensayo. El PWT medido se usó para calcular la recuperación del dolor (% de inversión) de acuerdo con la ecuación 1 a continuación, posibilitando por tanto el análisis estadístico. Cuando hay alta inversión (%), significa que el dolor anómalo se alivia considerablemente después de la administración del fármaco.

<Ecuación 1>

Recuperación del dolor (% de inversión) = [(PTW después de la administración del fármaco) - (PTW antes de la administración del fármaco)]*100/[(15 g como PWT estimado de animal normal)-(PTW antes de la administración del fármaco)]

El PWT usado en este documento es un valor logarítmico de "valor de gramo" (como una unidad de medida de fuerza) x 10 000, que se usa generalmente en la técnica.

Para la medición de PWT, el examinador evaluó el grado de sedación de la actividad o sensación en una escala de cinco puntos, para determinar los efectos secundarios del fármaco administrado al sistema nervioso central. En el presente documento, los 0 puntos indica percepción sensorial normal para que sea normalmente activo, mientras que 5 puntos significa sedación significativa en la actividad o percepción sensorial a un grado tal que la rata de ensayo puede estar casi adormecida.

Aunque cada experimento se ha realizado para un grupo de compuestos, un grupo de disolventes para los compuestos, gabapentina (GBP) como control positivo y un grupo de disolventes para gabapentina (PBS al 100 %), el experimento puede omitirse opcionalmente para el grupo de PBS. Para administración subcutánea, un disolvente para los compuestos puede comprender principalmente un disolvente de DMA/PG en 2:8, es decir, una mezcla de disolventes de dimetilacetamida y propilenglicol en 2:8. De acuerdo con la solubilidad, se usó opcionalmente DMA/PG 5:5 o DMSO al 100 %. Para administración oral, un disolvente para los compuestos usado en este documento fue hidroxipropil beta-ciclodextrina (HPCD) al 20 %, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), al 0,5 % o PEG 400 (polietilenglicol 400).

Por lo tanto, como se muestra en las figuras 1 a 22, se observó que el dolor anómalo se disminuía significativamente cuando se usaba el compuesto novedoso de benzamida o sal del mismo de acuerdo con la presente invención para administración subcutánea o administración oral. En particular, se observó que el compuesto representado por la fórmula 6 (WZ-005), el compuesto representado por la fórmula 23 (WZ-024), el compuesto representado por la fórmula 24 (WZ-025), el compuesto representado por la fórmula 31 (WZ-032), el compuesto representado por la fórmula 47 (WZ-038), los compuestos representados por la fórmula 37 (WZ-040), el compuesto representado por la fórmula 38 (WZ-041), el compuesto representado por la fórmula 82 (WZ-062), el compuesto representado por la fórmula 41(WZ-068) y el compuesto representado por la fórmula 83 (WZ-078) muestran eficacia analgésica sustancialmente igual o superior a GBP de un control positivo.

Además, para determinar si el compuesto de la invención muestra efectos supresores del dolor no solamente el dolor neuropático, sino también otros dolores, el compuesto representado por la fórmula 6 (WZ-005) y el compuesto representado por la fórmula 41 (WZ-068) entre los compuestos que tienen excelentes efectos como se describe anteriormente se sometieron a experimentos adicionales de la siguiente manera.

[Ejemplo 4]

Determinación de la eficacia de supresión del dolor de cada compuesto en modelo de formalina

Un modelo de formalina es un modelo experimental representativo de dolor nocisensible e hiperalgesia en asociación con daño tisular e infección causado por inyección subcutánea directa de formalina en la planta de una pata de una rata. Este modelo es un modelo de dolor que tiene diversas características de dolor y deriva tan fuerte como un dolor que no puede curarse o aliviarse por ninguna sustancia excepto morfina.

En primer lugar, se usó el animal de ensayo del ejemplo 3-1, es decir, una rata. Se administraron directamente 50 µl de formalina al 5 % (Samchun, Corea) a la planta de una pata de la rata a través de inyección intraplantar (i.pl.), para

inducir una respuesta infecciosa, así como daño tisular. El compuesto representado por la fórmula 6 (WZ-005, usado en una forma salina de HCl) y el compuesto representado por la fórmula 41 (WZ-068) se administraron i.pl. a concentraciones de 12,5, 25 y 50 mg/kg, respectivamente. Como control positivo, se administraron i.pl. 3 mg/kg de morfina. Se observó la eficacia de cada fármaco. Midiendo un periodo de tiempo para mostrar comportamientos de dolor típicos tales como lamerse y sacudirse, se evaluó el grado de dolor.

Como resultado, se descubrió a partir de las figuras 23 y 24 que el compuesto de la invención y su sal disminuían el comportamiento de dolor expresado por lamerse y sacudirse causados por formalina, de una manera dependiente de la dosis.

Estos resultados sugirieron que el compuesto de la invención y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden actuar de forma eficaz sobre la supresión de diversos dolores incluyendo, por ejemplo, dolor nocisensible, dolor crónico, etc. así como dolor neuropático.

Para identificar que un mecanismo, por el que el compuesto de la invención y sales farmacéuticamente aceptables del mismo tienen excelente eficacia analgésica sobre varios de diversos tipos de dolores, se basa en los efectos sinérgicos obtenidos por actividad de múltiples dianas que actúan simultáneamente tanto sobre una diana GlyT2 como una diana de 5HT2A, se realizaron por los siguientes experimentos.

[Ejemplo 5]

Efecto sinérgico de antagonista de 5HT2A y antagonista de GlyT2 para la eficacia analgésica en modelo de dolor neuropático (modelo de Chung)

El presente ejemplo se realizó para identificar que el tratamiento combinado usando tanto un antagonista de 5HT2A (MDL 11939) como un antagonista de GlyT2 (ORG-25543) puede inducir efectos sinérgicos con respecto a la eficacia analgésica expresada en un modelo de dolor neuropático (modelo de Chung).

Usando el animal de ensayo del ejemplo 3-1 y de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3-2, se aplicaron MDL 11939 y ORG-25543 en solitario o como una combinación de los mismos, seguida por observación del efecto de alivio del dolor.

MDL 11939 (Tocris Bioscience, EE. UU.) y ORG-25543 (CBvest inc, Corea) disueltos en DMA/PG 2:8 se administraron i.pl. en solitario o como una combinación instantánea de los mismos al modelo animal anterior y, 30 minutos y 60 minutos después de la administración, se evaluó el grado de supresión del dolor.

Como resultado, se descubrió a partir de la figura 25 que se expresaban efectos sinérgicos por una combinación de un antagonista de 5HT2A, es decir, MDL 11939 (2 o 5 mg/kg, s.c.) y un antagonista de GlyT2, es decir, ORG-25543 (10 o 20 mg/kg, s.c.) en el modelo de dolor neuropático. Para ORG-25543, el tratamiento usando este antagonista en solitario en la cantidad de 10 o 20 mg/kg no mostró eficacia de supresión del dolor (figura 25(a), administración única). En contraste, incluso con dicha cantidad no eficaz como se describe anteriormente, la administración combinada de ORG-25543 y MDL 11939 mostró eficacia analgésica para aliviar el dolor físicamente anómalo derivado del modelo de dolor neuropático de una manera dependiente de la dosis (*p < 0.05; **p < 0.01)(figura. 25(b), administración combinada).

[Ejemplo 6]

Efecto sinérgico de antagonista de 5HT2A y antagonista de GlyT2 para eficacia analgésica en modelo de dolor de formalina

el presente ejemplo se realizó para identificar que el tratamiento combinado usando un antagonista de 5HT2A (MDL 11939, Tocris Bioscience, EE. UU.) y un antagonista de GlyT2 (ORG-25543) puede inducir efectos sinérgicos con respecto a la eficacia analgésica expresada en un modelo de dolor derivado de formalina.

Usando el animal de ensayo del ejemplo 3-1 y el modelo de dolor de formalina descrito en el Ejemplo 4, se aplicaron MDL 11939 y ORG-25543 en solitario o como una combinación de los mismos, 10 minutos después de la administración de formalina, seguida por observación del efecto de alivio del dolor.

Como resultado, se descubrió a partir de la figura 26 que, en comparación con la administración única de un antagonista de 5HT2A, es decir, MDL 11939 (1,2 o 5 mg/kg, s.c.) o un antagonista de GlyT2, es decir, ORG-25543 (20 mg/kg, s.c.), respectivamente (figura 26(a)), la administración combinada de ambos antagonistas (figura 26(b)) mostró efecto mejorado de alivio del dolor (*p < 0.05; **p < 0.01; barra = promedio).

Además, con referencia a una correlación cercana de las bases periféricas entre dos sensaciones, dolor y prurito, el mecanismo y concepto de tratamiento establecidos con respecto al dolor también se aplicaron a prurito. Aunque la gabapentina, ampliamente usada como agente terapéutico para el dolor neuropático, se ha adoptado para el

tratamiento de prurito en algunos ejemplos conocidos en la técnica, aún tienen que desarrollarse agentes terapéuticos eficaces para prurito. En lo sucesivo en el presente documento, se realizaron experimentos adicionales para identificar que un derivado novedoso de benzamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo de acuerdo con la presente invención tienen eficacia antiprurítica.

5

[Ejemplo 7]**Determinación de eficacia antiprurítica de cada compuesto en modelo de prurito**

10 Una sustancia que produce prurito puede incluir histamina, serotonina, poli-L-arginina, etc. Se usó un modelo animal, es decir, una rata con prurito derivado por inyección intradérmica de serotonina o poli-L-arginina en la piel dorsal de la rata.

15 Los animales de ensayo del ejemplo 3-1 se dividieron en dos grupos y estos grupos tenían prurito derivado por inyección intradérmica de serotonina (25 µg/50 µl) y poli-L-arginina, (200 µg/50 µl), respectivamente, en la piel dorsal del animal. A continuación, el compuesto representado por la fórmula 6 (WZ-005, usado en una forma salina de HCl) y el compuesto representado por la fórmula 41 (WZ-068), respectivamente, se administraron s.c. en una cantidad de 50 mg/kg y, como alternativa, se administró por vía intraperitoneal naloxona a una concentración de 5 mg/kg como control positivo. Para estos materiales, se observó la eficacia del fármaco. Midiendo la cantidad y duración del momento de rascado en un sitio que tiene prurito, se evaluó el grado de prurito.

20

Como resultado, se descubrió a partir de las figuras 27 y 28 que el compuesto de la invención y su sal suprimían el prurito derivado de serotonina o poli-L-arginina de forma mucho más eficaz, en comparación con el control positivo, es decir, administración de naloxona. En el presente documento, (a) en las figuras anteriores indica el modelo de serotonina mientras que (b) indica el modelo de poli-L-arginina.

25

El resultado anterior sugirió que el compuesto de la invención y la sal farmacéuticamente aceptable pueden mostrar no solamente efectos supresores del dolor, sino también eficacia antiprurítica y, además, pueden funcionar de forma eficaz como una composición para el tratamiento y/o la prevención del prurito incluyendo dermatitis atópica.

30

Aunque la presente invención se ha descrito en relación con las realizaciones ejemplares ilustradas en los dibujos, es únicamente ilustrativa. Los expertos en la materia entenderán que pueden hacerse diversas modificaciones equivalentes a la presente invención. Por lo tanto, el alcance técnico verdadero de la presente invención debe definirse por las reivindicaciones adjuntas.

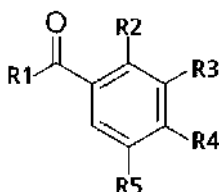
35

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de benzamida representado por la Fórmula 1 siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

[Fórmula 1]



en la que R₁ es NHR₆;

10

R₂ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆);

R₃ es alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆) que tiene al menos un átomo de hidrógeno sin sustituir o sustituido con halógeno;

15

R₄ es un grupo hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi aromático (C₃-C₆), cicloalcoxi alifático (C₃-C₆) o alquilalcoxi (C₁-C₆) que tiene al menos un anillo aromático (C₃-C₆) o anillo alifático (C₃-C₆);

R₅ es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halógeno;

R₆ es CH₂R₁₁; y

20

R₁₁ es un grupo heterocíclico alifático (C₅-C₆) que tiene al menos un átomo de carbono reemplazado por O, en el que el número de carbonos presentes en el grupo heterocíclico alifático (C₅-C₆) es aquel antes del reemplazo de uno de ellos por oxígeno, en el que el anillo heteroalifático de R₁₁ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre un grupo que consiste en; hidroxilo, NR₂₁R₂₂, halógeno y grupo heterocíclico alifático (C₅-C₆) que tiene al menos un átomo de carbono reemplazado por O o N, en el que R₂₁ y R₂₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o fenilo.

25

2. El derivado de benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₂ en la Fórmula 1 es hidrógeno o metoxi (-OCH₃),

R₃ es metilo (-CH₃), metoxi (-OCH₃) o trifluorometilo (-CF₃),

30

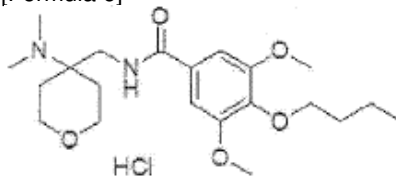
R₄ es butoxi (-O(CH₂)₃CH₃) o benciloxi (-OCH₂C₆H₅), y

R₅ es metilo (-CH₃), metoxi (-OCH₃) o cloro (-Cl).

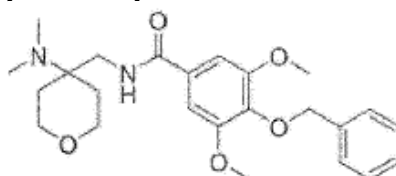
3. El derivado de benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre un grupo que consiste en las Fórmulas 6, 35, 38, 40 a 46, 72 y 73:

35

[Fórmula 6]

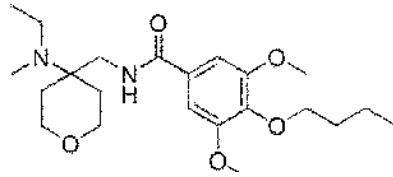


[Fórmula 35]

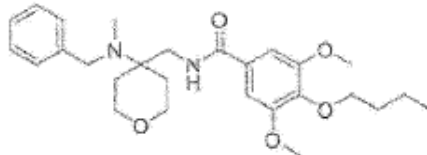


40

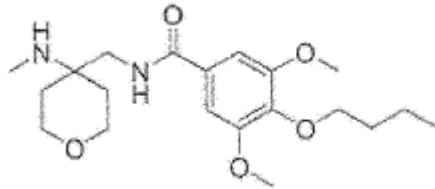
[Fórmula 38]



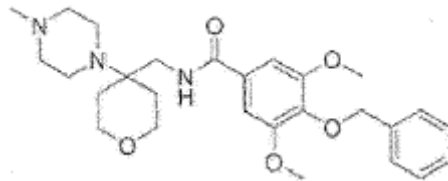
[Fórmula 40]



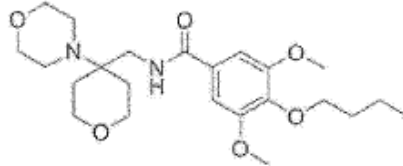
[Fórmula 41]



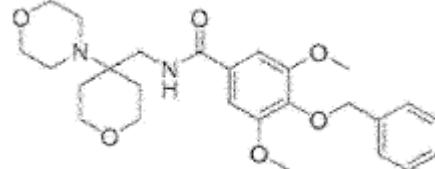
[Fórmula 42]



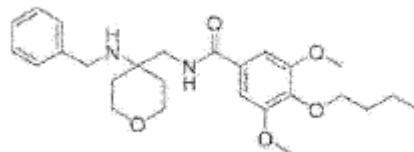
[Fórmula 43]



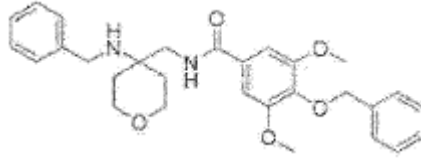
[Fórmula 44]



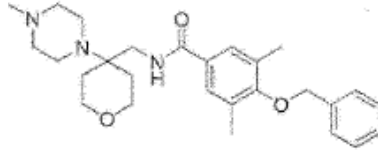
[Fórmula 45]



[Fórmula 46]

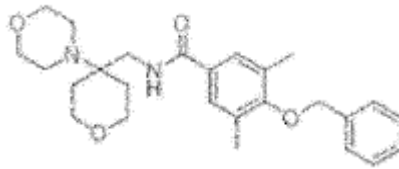


[Fórmula 72]



5

[Fórmula 73]



10 4. El derivado de benzamida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, para su uso como antagonistas simultáneos del transportador 2 de glicina (GlyT2) y receptores de 5-hidroxitriptamina de subtipo 2 (5HT2) para el tratamiento del dolor o el prurito.

15 5. El derivado de benzamida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, para su uso en el tratamiento del dolor o el prurito.

FIG.1

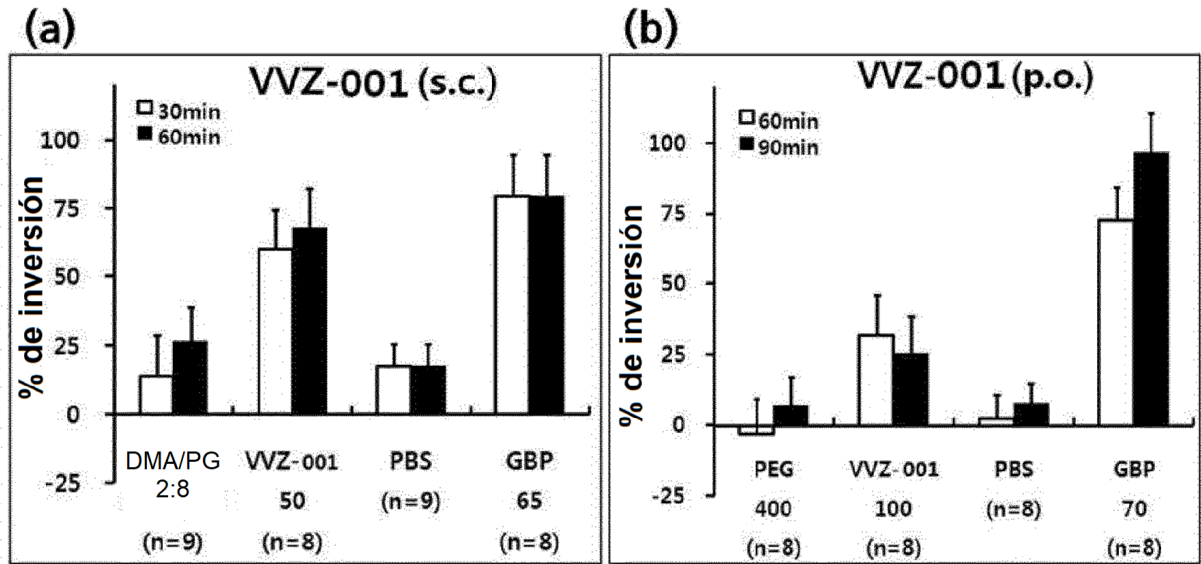


FIG.2

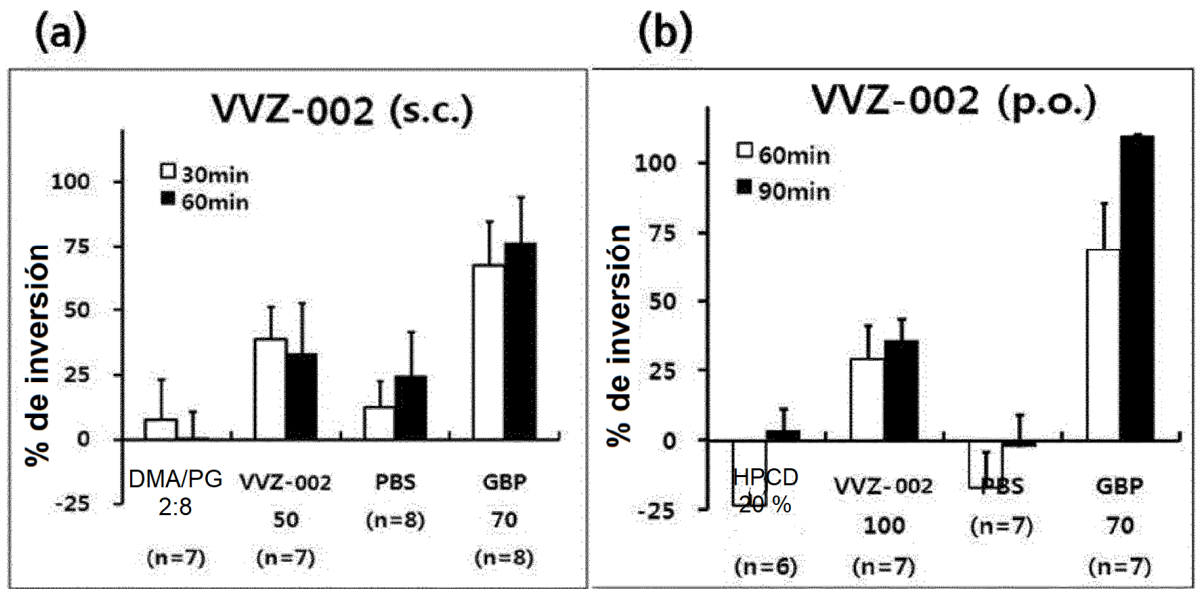


FIG.3

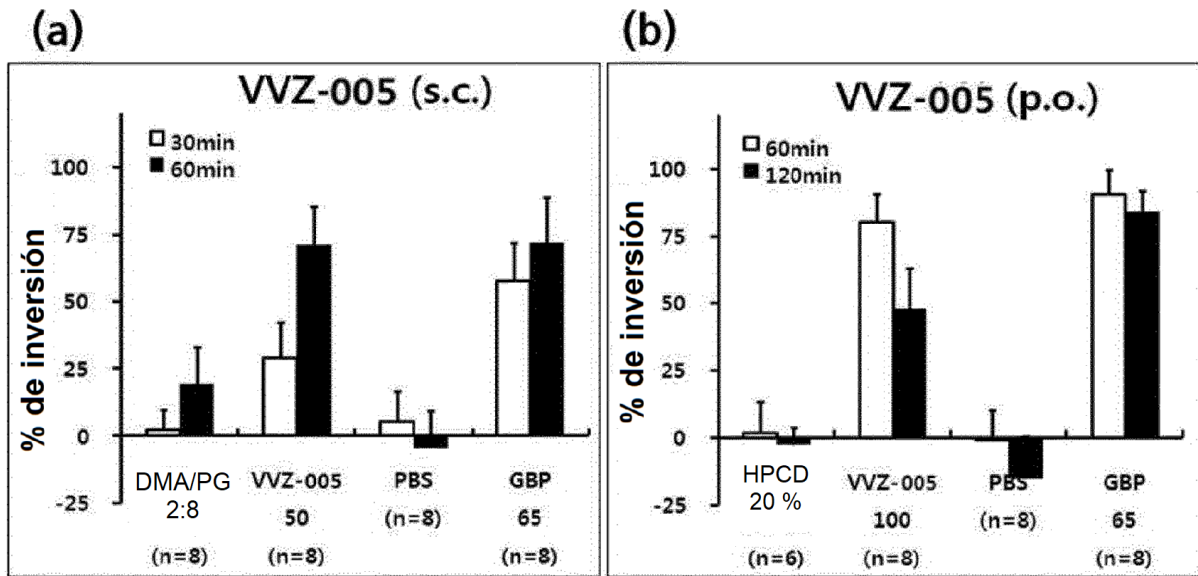


FIG.4

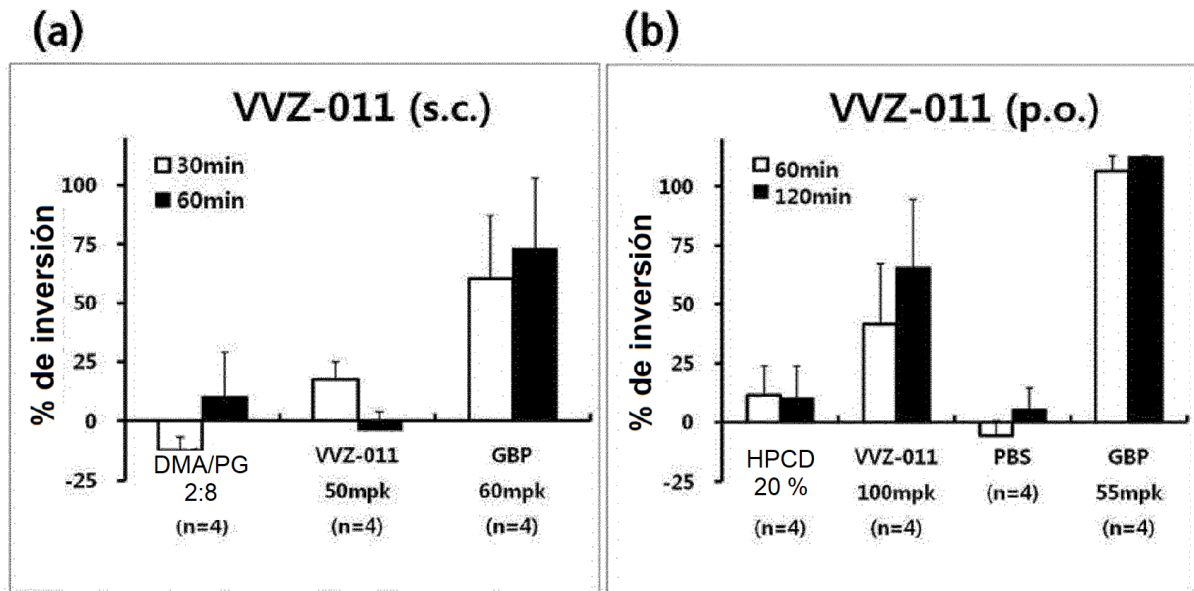


FIG.5

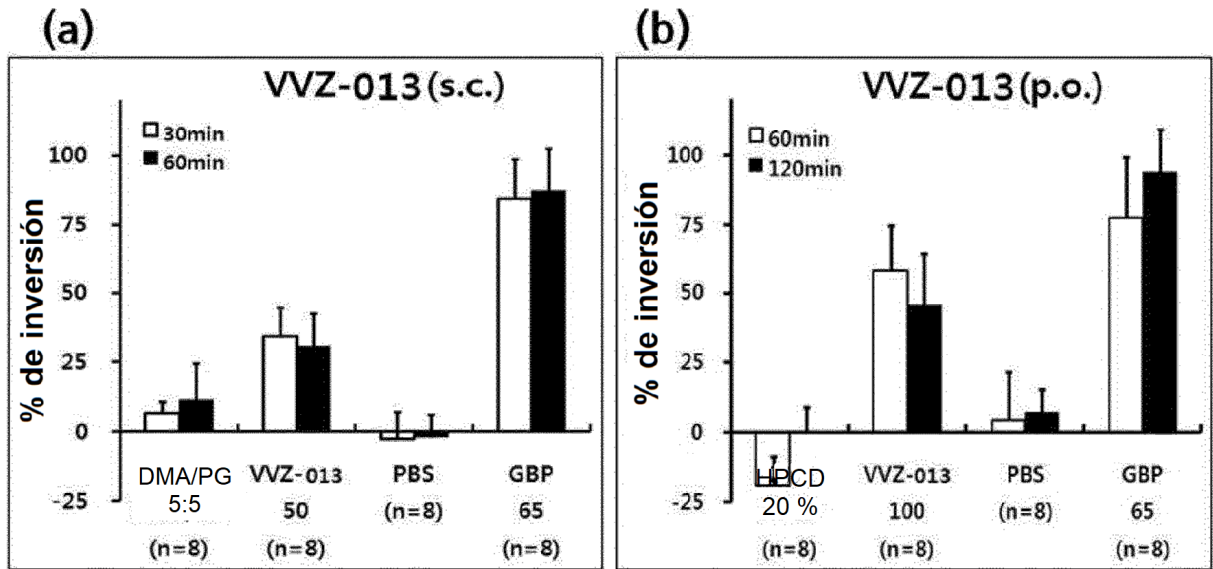


FIG.6

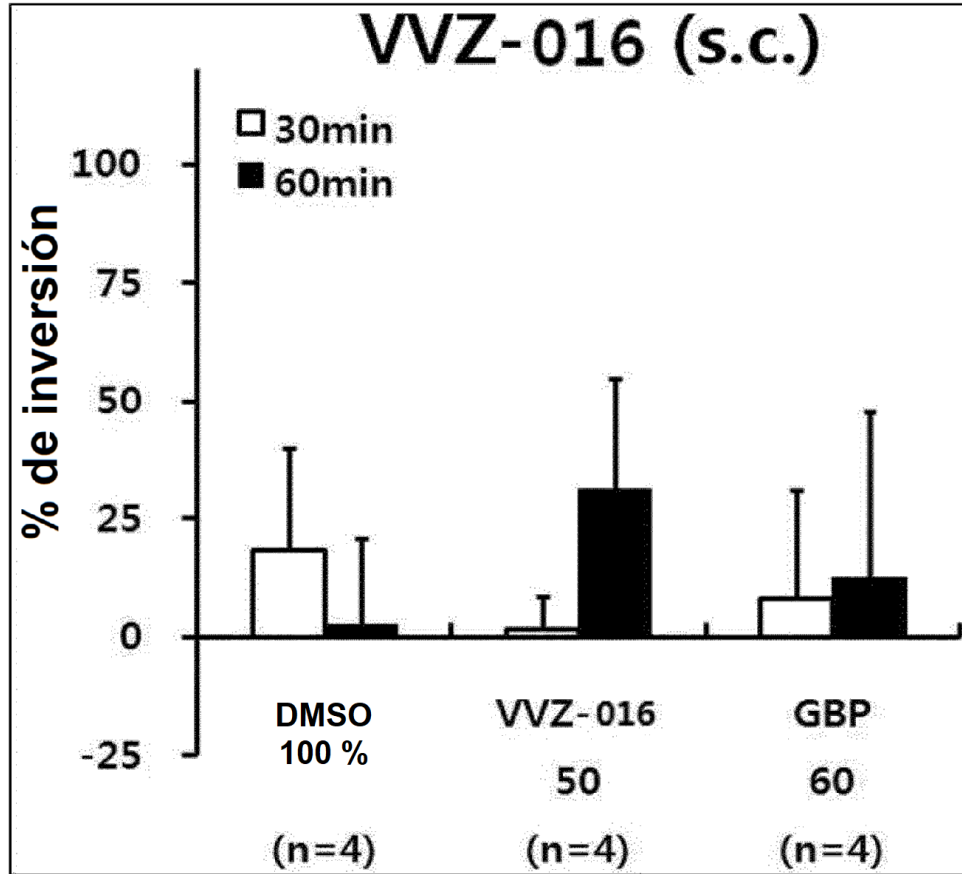


FIG.7

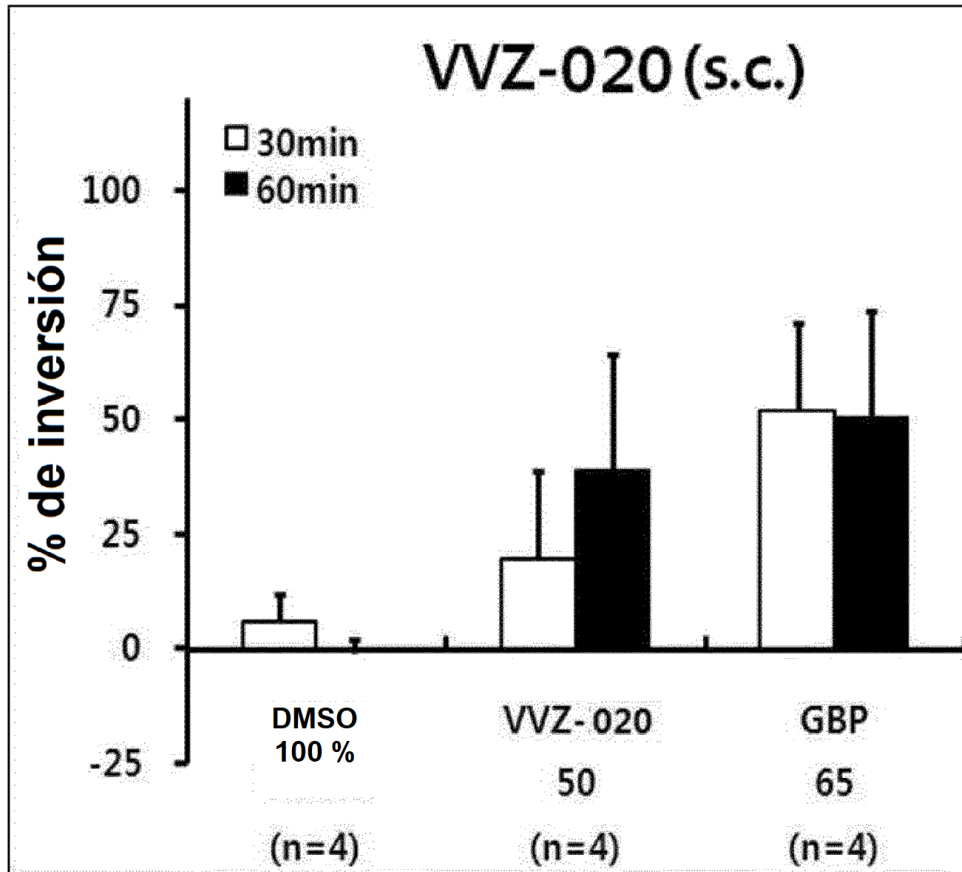


FIG.8

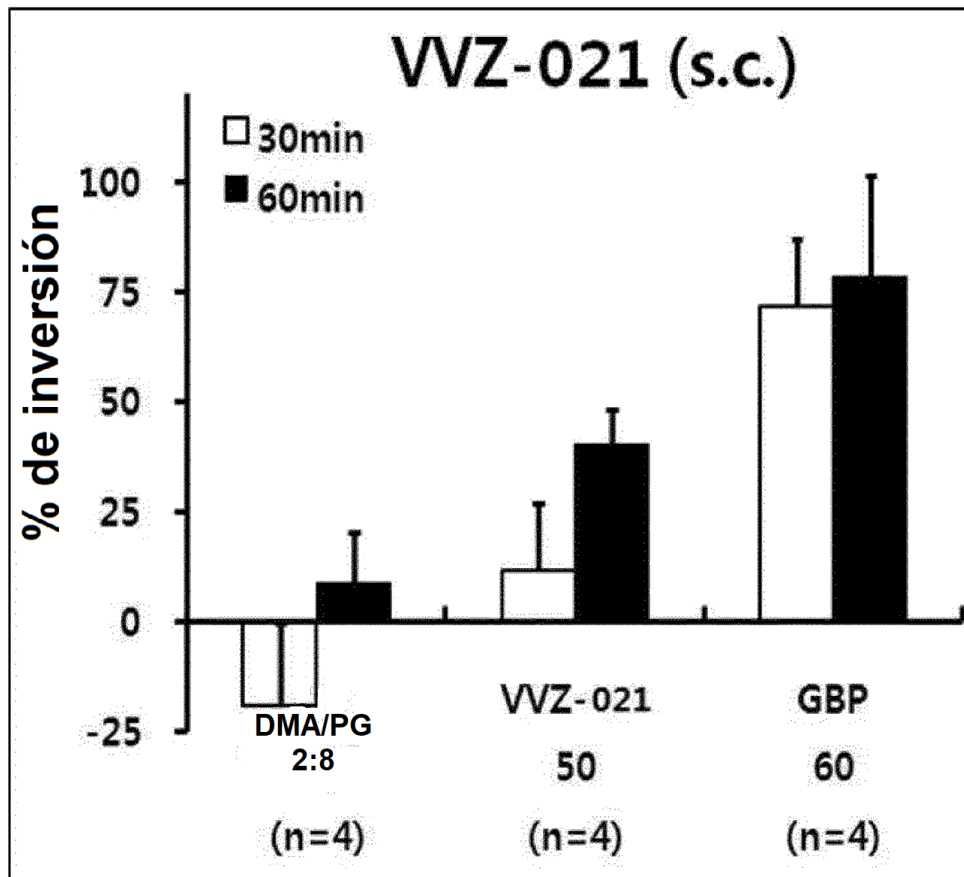


FIG.9

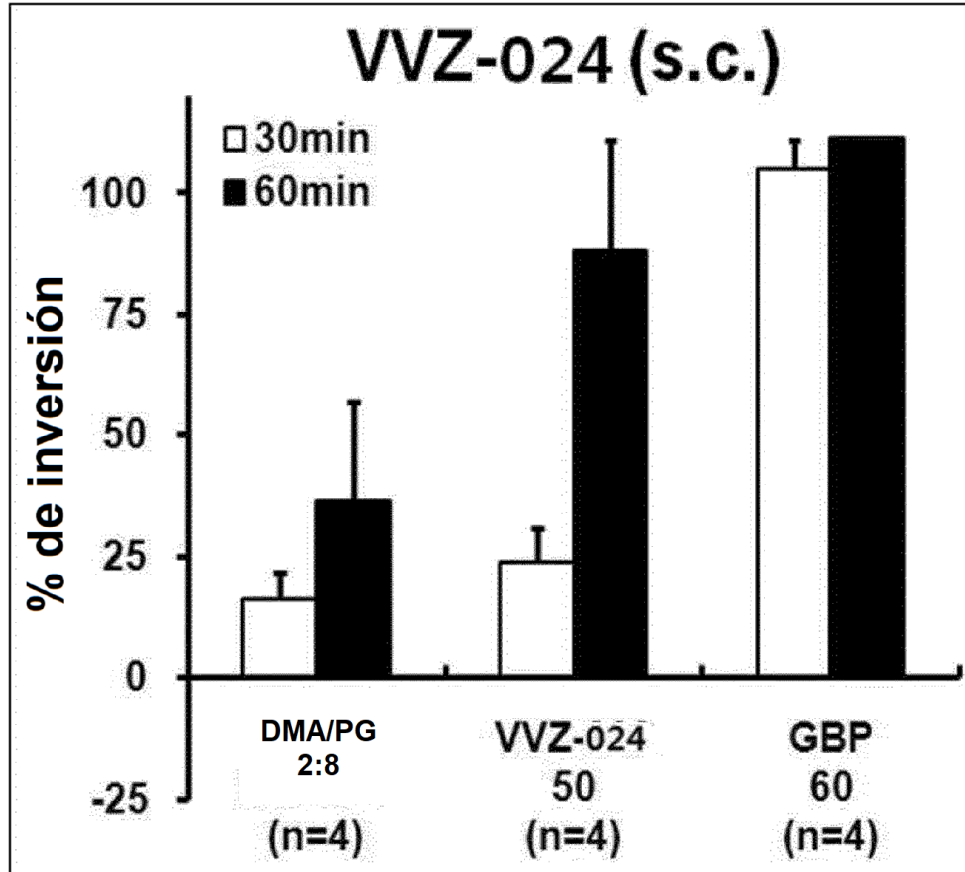


FIG.10

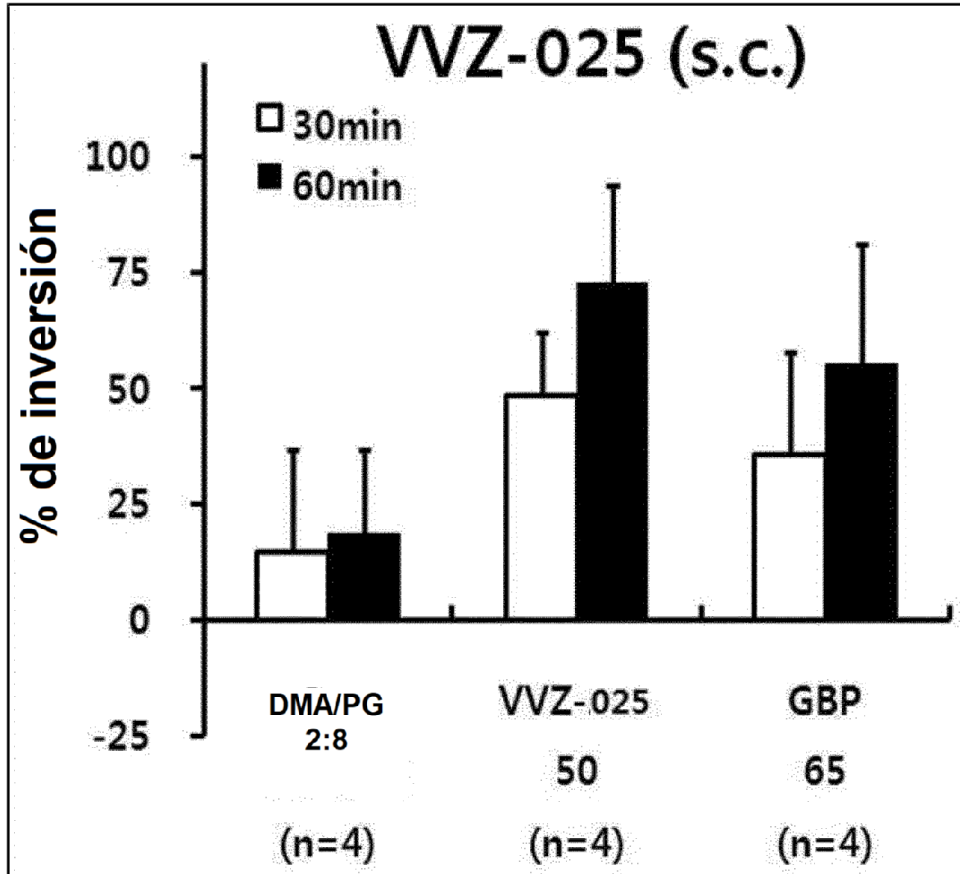


FIG.11

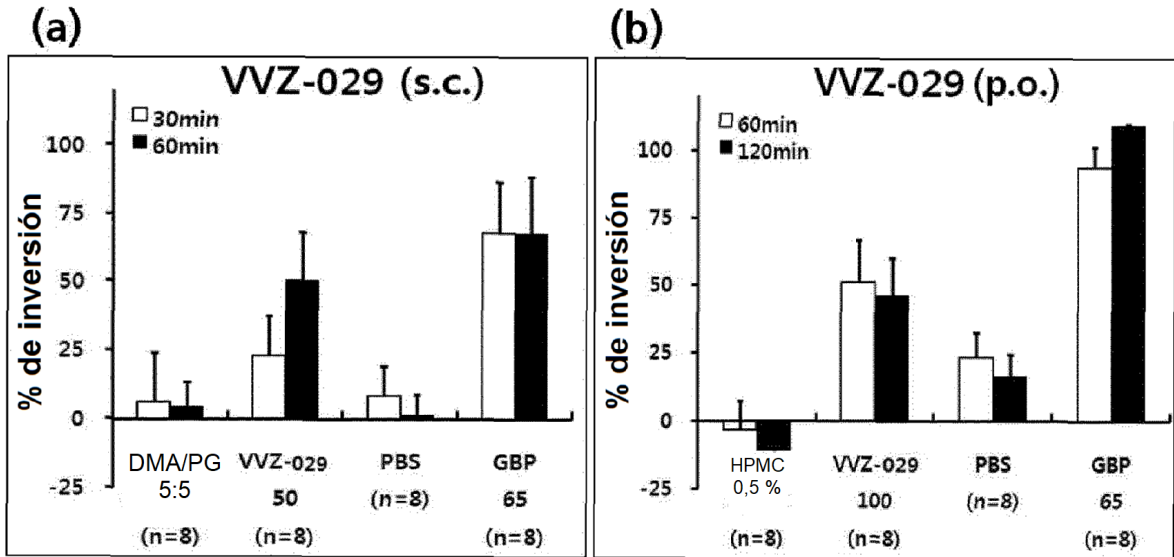


FIG.12

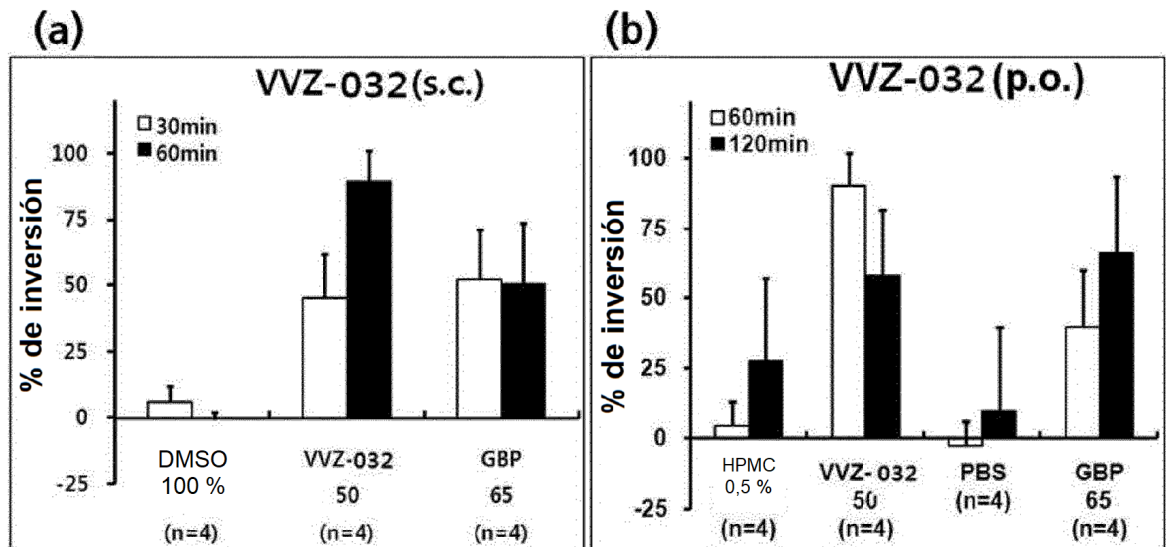


FIG.13

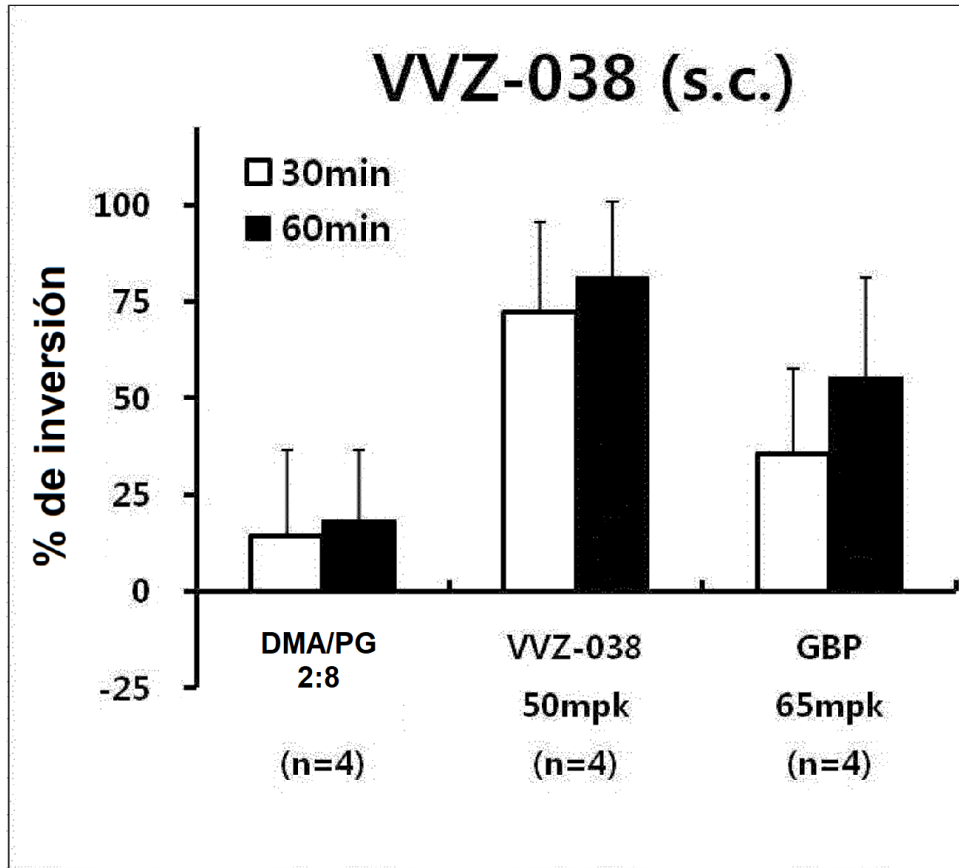


FIG.14

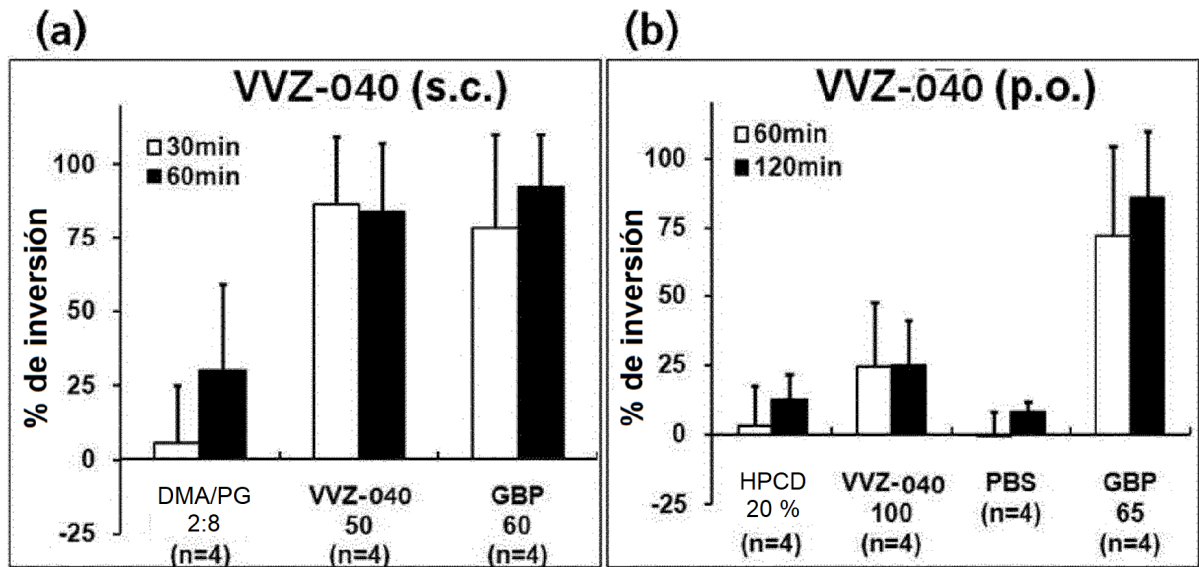


FIG.15

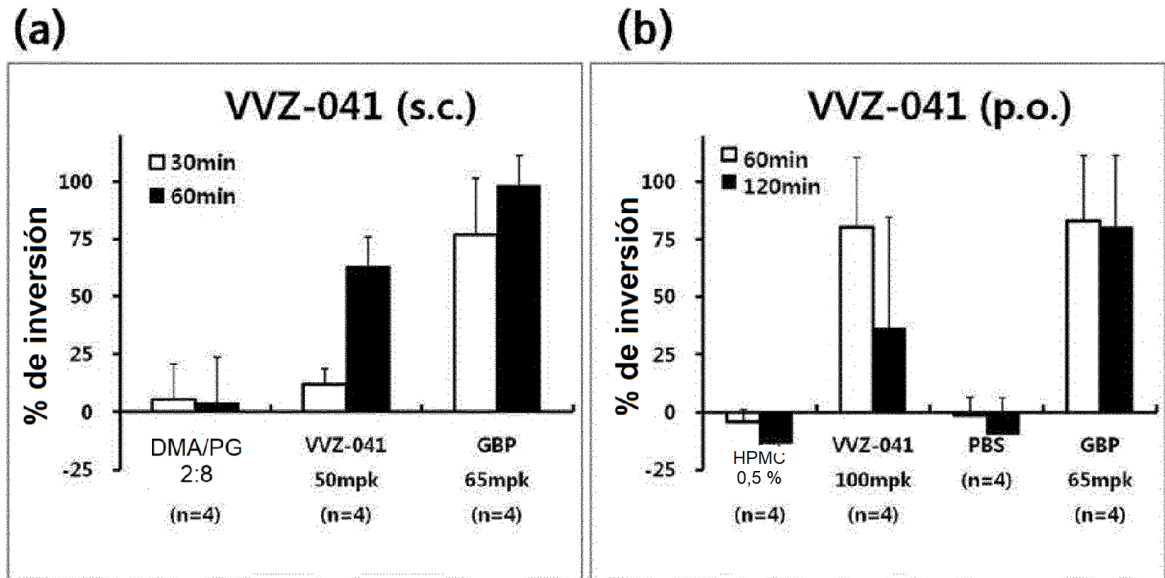


FIG.16

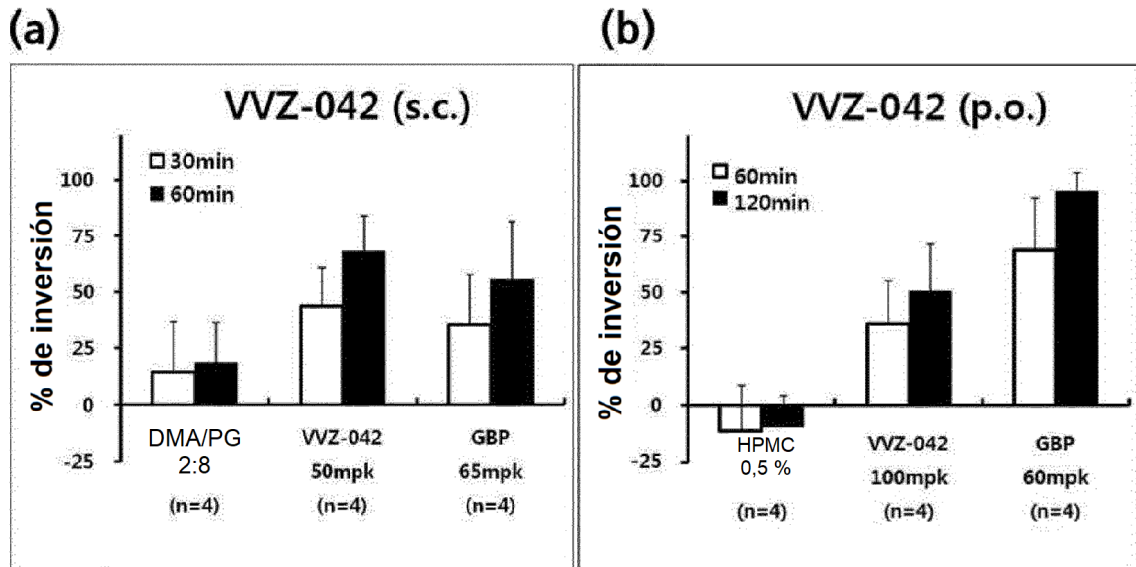


FIG.17

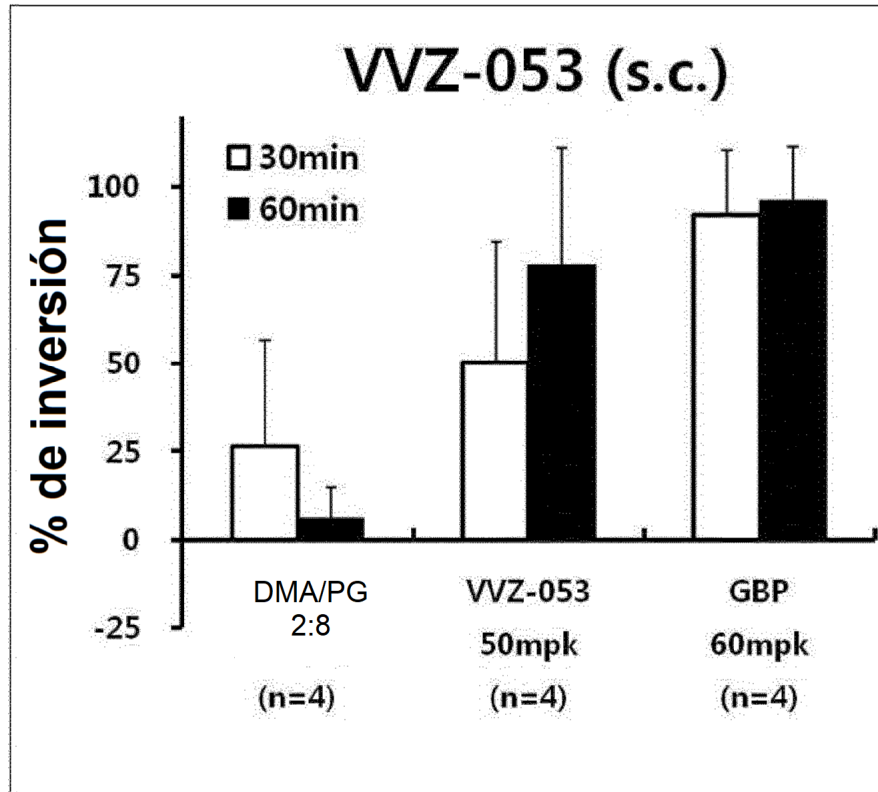


FIG.18

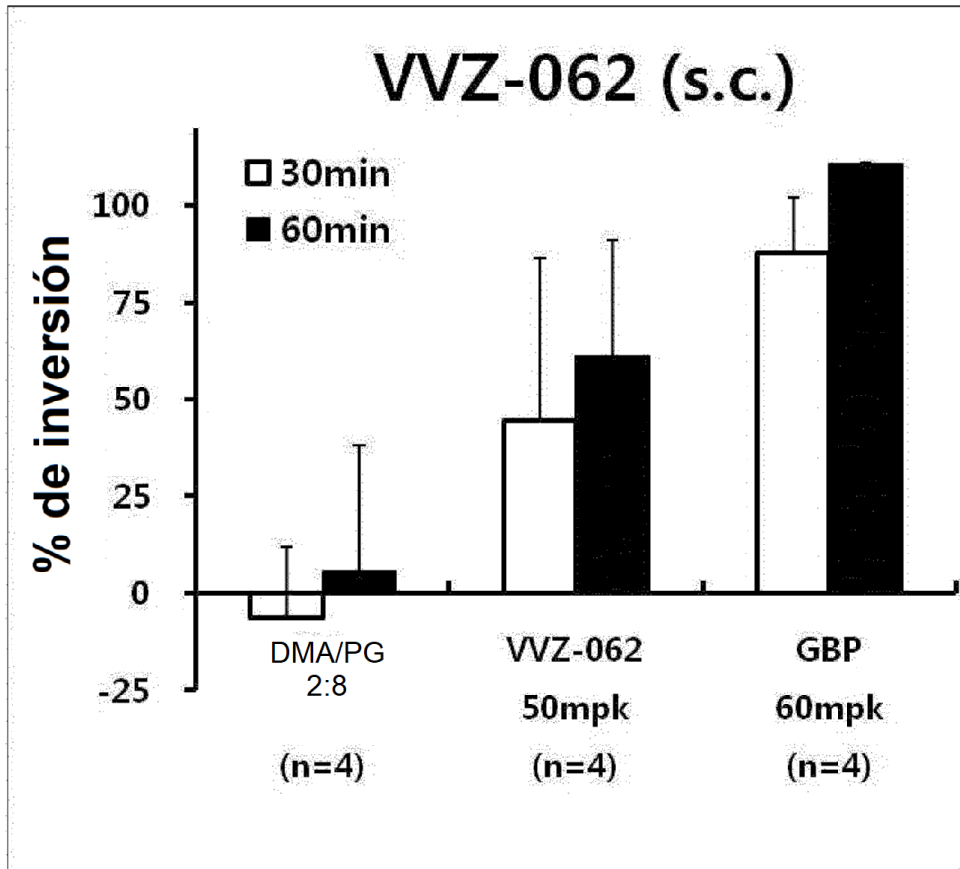


FIG.19

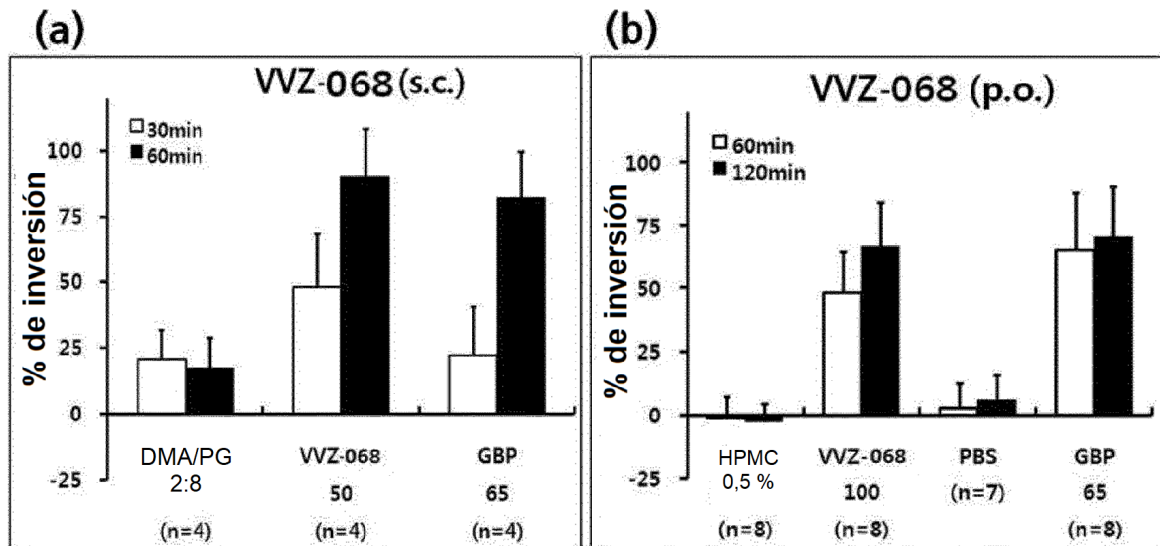


FIG.20

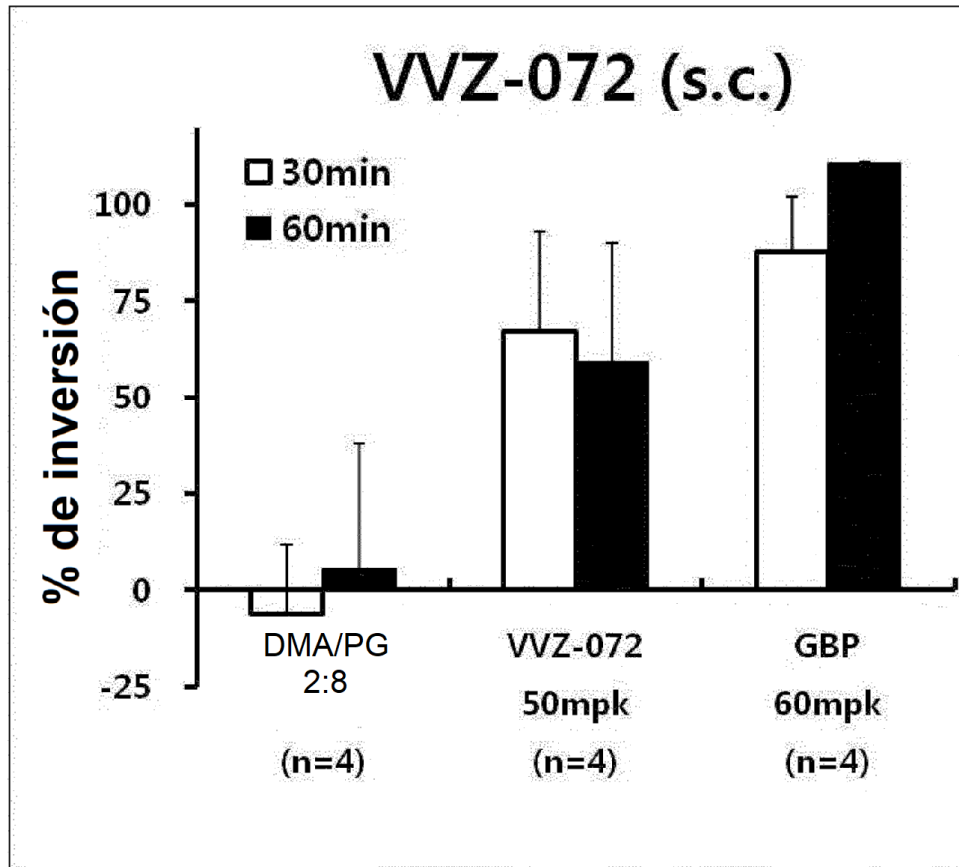


FIG.21

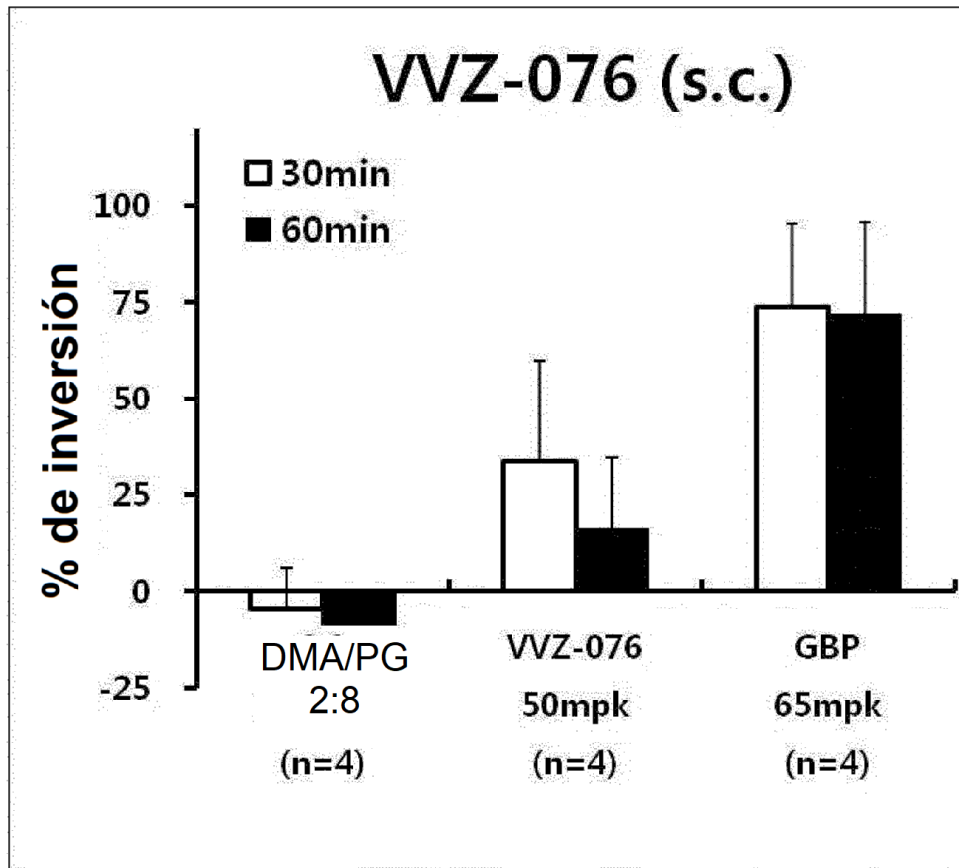


FIG.22

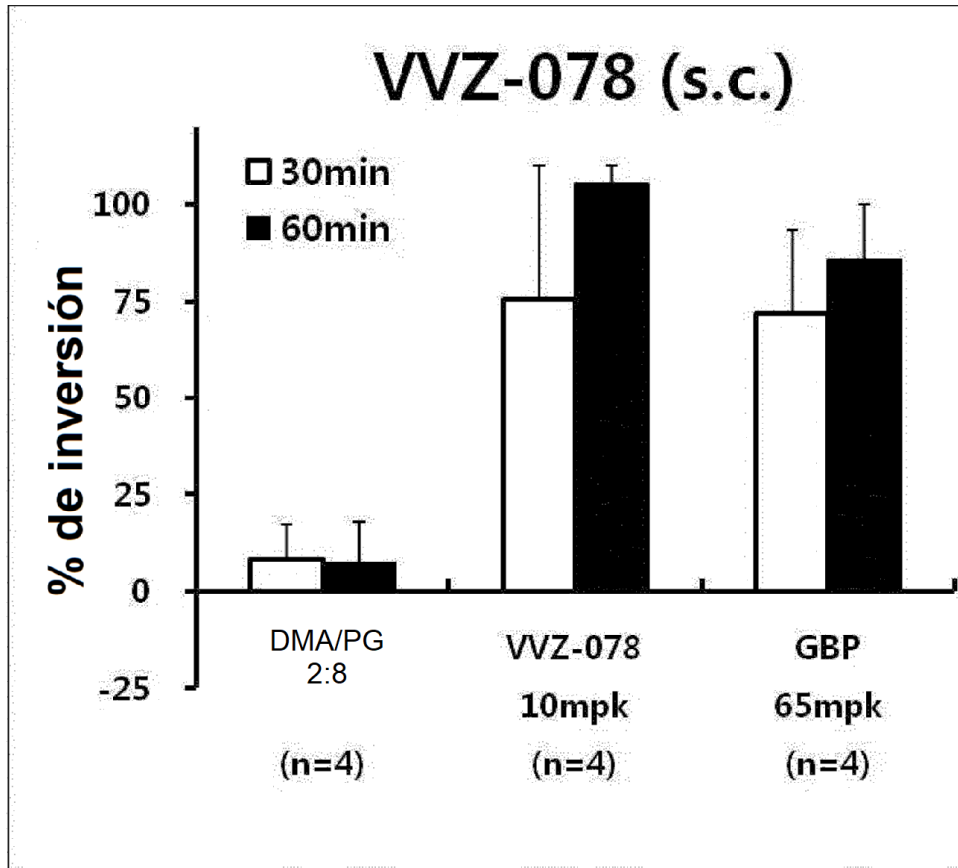


FIG.23

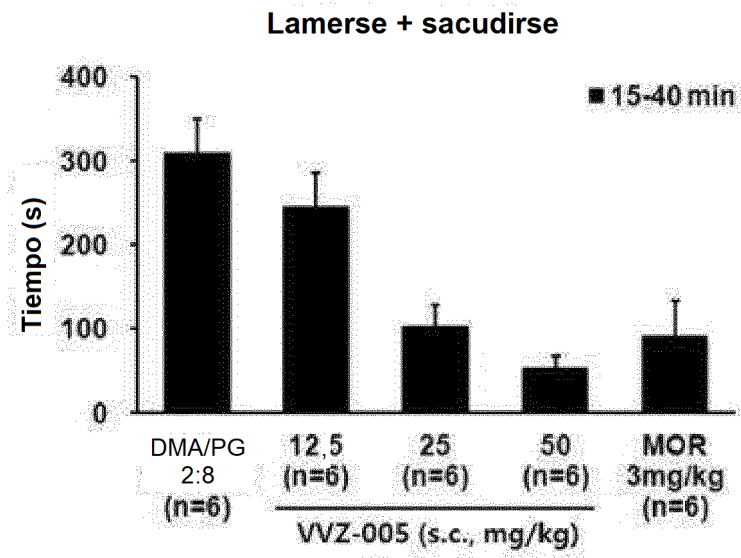


FIG.24

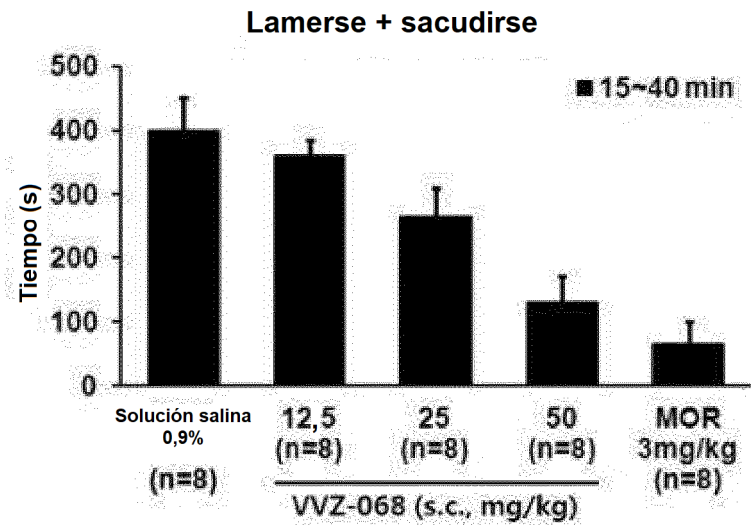
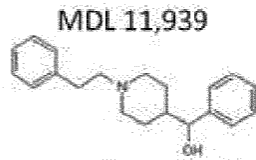
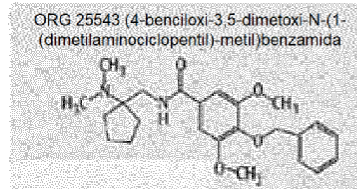


FIG.25

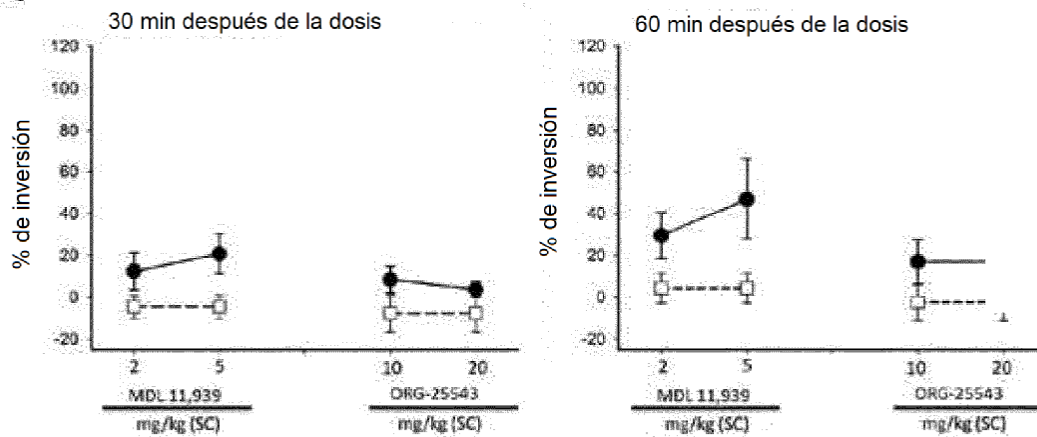


Antagonista selectivo de 5HT2A



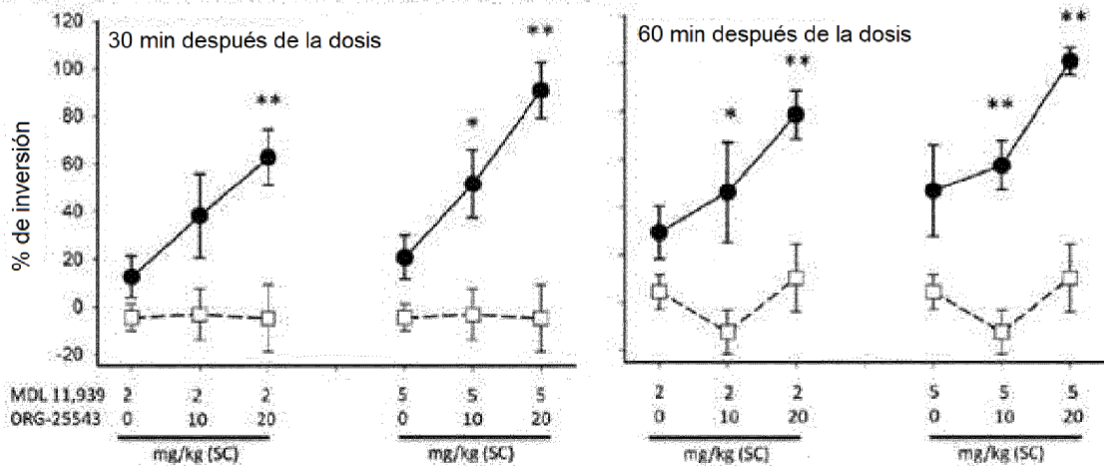
Antagonista selectivo de GlyT2

(a) ADMINISTRACIÓN ÚNICA



● GRUPO DE ENSAYO EN CADA CONDICIÓN □ GRUPO DE CONTROL DE DISOLVENTE EN CADA CONDICIÓN

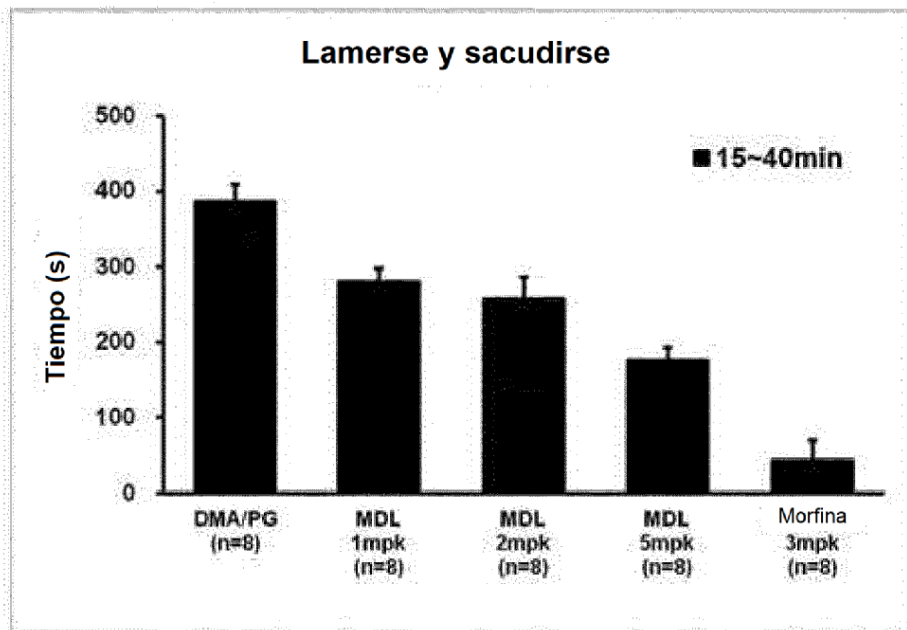
(b) ADMINISTRACIÓN COMBINADA



● GRUPO DE ENSAYO EN CADA CONDICIÓN □ GRUPO DE CONTROL DE DISOLVENTE EN CADA CONDICIÓN

FIG.26

(a) ADMINISTRACIÓN ÚNICA



(b) ADMINISTRACIÓN COMBINADA

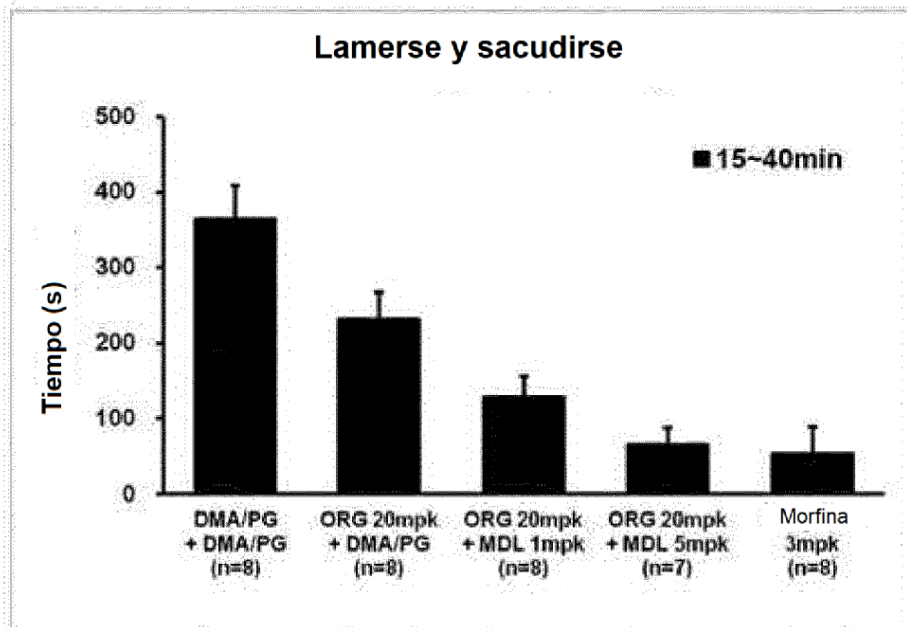


FIG.27

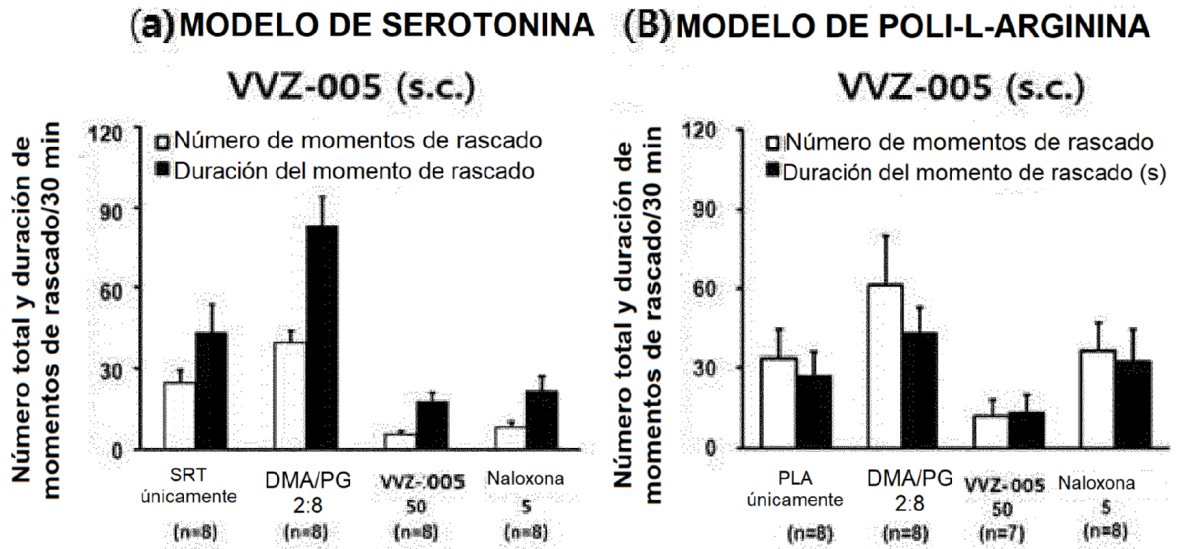


FIG.28

