

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 913**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)
A61P 25/14	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)
A61P 25/18	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 25/36	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)
A61P 25/24	(2006.01)
A61P 25/30	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2016 PCT/JP2016/068080**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16204268**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2016 E 16811742 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3312181**

54 Título: **Compuesto de imidazodiazepina**

30 Prioridad:

19.06.2015 JP 2015123478

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

02.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAWAKAMI, SHIMPEI;
IMAIZUMI, TOMOYOSHI;
MASUDA, NAOYUKI;
KUNIKAWA, SHIGEKI;
MORITA, MASATAKA y
YARIMIZU, JUNKO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 751 913 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto de imidazodiazepina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de imidazodiazepina que tiene acción moduladora alostérica positiva (denominada en lo sucesivo en el presente documento acción PAM) sobre un receptor de dopamina D1, y que se espera que sea un principio activo de composiciones farmacéuticas, en particular, composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia (CIAS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), drogodependencia, o similares.

15 Antecedentes de la técnica

Los receptores de dopamina forman parte de los receptores acoplados a proteína G que se expresan en el sistema nervioso central. Los receptores de dopamina se clasifican en la familia de tipo receptor de dopamina D1 y la familia de tipo receptor de dopamina D2. Entre los receptores de dopamina, los receptores de dopamina D1 y D5 pertenecen a la familia de tipo receptor de dopamina D1, y los receptores de dopamina D2, D3 y D4 pertenecen a la familia de tipo receptor de dopamina D2.

Se ha informado que el receptor de dopamina D1 se acopla con Gs, que es una proteína G promotora, para activar una adenilato ciclasa, y potencia la producción de AMPc en una célula para promover la actividad de la proteína quinasa A, y exhibir diversas funciones (Medicinal Research Reviews, 2009, vol. 29 (2), p. 272-294).

Hay un informe que sugiere que la reducción de los receptores de dopamina D1 en la corteza prefrontal desempeña un papel importante en el deterioro cognitivo y en los síntomas negativos de esquizofrenia. Debido a que, en pacientes con esquizofrenia, los receptores de dopamina D1 se redujeron significativamente en una parte del lóbulo frontal, denominada corteza prefrontal. Además, debido a que el grado de reducción de los receptores de dopamina D1 estaba correlacionado con los resultados de la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin que es una prueba para la intensidad de los síntomas negativos de esquizofrenia y la función del lóbulo frontal (Nature, 1997, vol. 385 (6617), p. 634-636).

Incluso en los pacientes con depresión, de forma similar a los pacientes con esquizofrenia, se ha informado de un deterioro funcional en la corteza prefrontal (Psychiatry Research, 1999, vol. 89, p. 171-187).

Se ha informado que, en un modelo de deterioro cognitivo, es útil un agonista del receptor de dopamina D1 (European Neuropsychopharmacology, 2009, vol. 19 (6), p. 440-450; Psychopharmacology, 2010, vol. 210 (3), p. 407-418; Molecular Pharmacology, 2007, vol. 71 (6), p. 1598-1609; y Annals of the New York Academy of Sciences, 1996, vol. 777, p. 427-430).

Se ha informado que un receptor de dopamina D1 está relacionado con los síntomas negativos de esquizofrenia (The American Journal of Psychiatry, 2002, vol. 159 (5), p. 761-767; y Pharmacopsychiatry, 2006, vol. 39 (3), p. 115-116).

Por lo tanto, se espera que el agonista del receptor de dopamina D1 sea un fármaco que estimule el receptor de dopamina D1 en la corteza prefrontal y pueda mejorar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS y depresión.

Hay un informe que sugiere que se espera que el agonista del receptor de dopamina D1 se aplique a la enfermedad de Parkinson (Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, vol. 2 (11), p. 1582-1591) y Alzheimer's disease (The Journal of Biological Chemistry, 2011, vol. 286 (5), p. 3270-3276).

Además, se ha informado que el agonista del receptor de dopamina D1 exhibe eficacia en cada modelo de animal de la enfermedad de Huntington (Neurodegenerative Diseases, 2011, vol. 8 (4), p. 230-239) y drogodependencia (Neuroscience Letters, 2012, vol. 513 (2), p. 214-218).

Además, se ha sugerido que se espera que se aplique un agonista de dopamina al deterioro cognitivo en TDAH (Neuropsychologia, 2013, vol. 51 (2), p. 235-266; y Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2014, vol. 7, p. 349-356).

Por lo tanto, se espera que un compuesto que estimula el receptor de dopamina D1 sea prometedor como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades tales como deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH, drogodependencia, o similares.

El agonista del receptor de dopamina D1 también se usa como un agente antihipertensivo de periféricos (The New

England Journal of Medicine, 2001, vol. 345 (21), p. 1548-1557). Mientras tanto, por ejemplo, se ha informado que la dihidrexidina, que es un agonista del receptor de dopamina D1 que se había desarrollado para la enfermedad de Parkinson, causa una reducción en la tensión sanguínea como un efecto secundario aunque también muestra eficacia en la enfermedad de Parkinson (Clinical Neuropharmacology, 1998, vol. 21 (6), p. 339-343).

5 Por lo tanto, se espera crear un compuesto que estimule un receptor de dopamina D1 pero que no tenga efecto secundario alguno, tal como una reducción en la tensión sanguínea.

10 Durante mucho tiempo se ha investigado, como un objetivo importante para el descubrimiento de fármacos, un receptor acoplado a proteína G. En los últimos años, se ha revelado que muchos receptores acoplados a proteína G tienen sitios alostéricos diferentes de los sitios de ligandos ortostéricos (ACS Chemical Biology, 2008, vol. 3 (9), p. 530-541). En este caso, se ha realizado activamente una investigación para el descubrimiento de fármacos, en la que los sitios alostéricos en los receptores acoplados a proteína G son objetivos para el descubrimiento de fármacos (British Journal of Pharmacology, 2012, vol. 165 (6), p. 1659-1669).

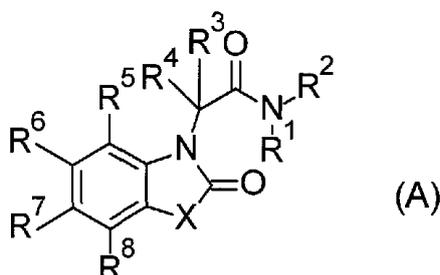
15 Un modulador alostérico positivo (denominado en lo sucesivo en el presente documento PAM) es un compuesto que se une a un sitio diferente de un sitio de unión de un ligando endógeno para potenciar una función de receptor. PAM no potencia una función de receptor en sí misma, sino que aumenta la función de receptor en presencia de un ligando.

20 Por lo tanto, se espera que un PAM del receptor de dopamina D1 (denominado en lo sucesivo en el presente documento D1 PAM) que tenga una acción PAM sobre un receptor de dopamina D1, se pueda usar para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH, drogodependencia, o similares, y sea útil como un fármaco con menos efectos secundarios en comparación con un agonista del receptor de dopamina D1.

25 Se informa en el documento de patente 1 que un compuesto de fórmula (A) tiene acción agonista del receptor de la benzodiazepina ω_3 . En las reivindicaciones, se describe un agente ansiolítico o agente antidepresivo.

[Quím. 1]

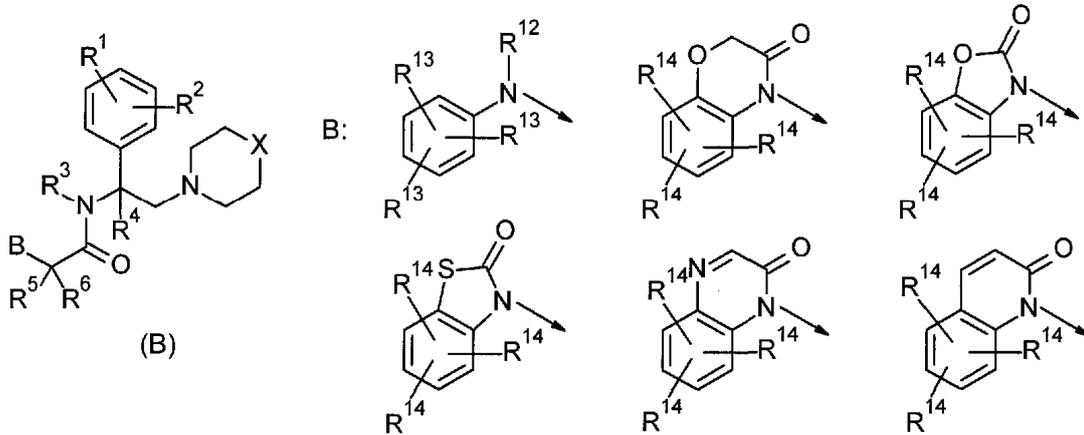
30



35 (En la fórmula, R¹ y R² forman un grupo heterocíclico saturado que puede estar sustituido junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos. Sin embargo, (1) en el caso de los siguientes (a) o (b), R¹ y R² no forman un grupo heterocíclico saturado que puede estar sustituido junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos. En (a), todos los R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son átomos de hidrógeno. En (b), uno o dos de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente átomos de halógeno, y los otros son átomos de hidrógeno. X representa O, S, NR¹⁰ o CR¹¹R¹². Consulte esta publicación para los otros símbolos).

40 Se informa en el documento de patente 2 que un compuesto de fórmula (B) tiene acciones agonista e inhibidora de la urotensina II, y es útil en la insuficiencia cardíaca congestiva o similares.

[Quím. 2]

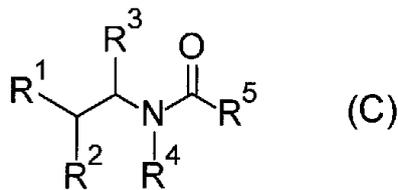


5 (Consulte esta publicación para los otros símbolos).

Se informa en el documento de patente 3 que un compuesto de fórmula (C) tiene acciones antagonista y/o agonista inversa del cannabinoide 1 y es útil como agente funcional central o similares.

10

[Quím. 3]

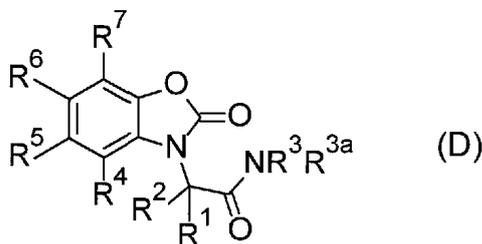


15 (En la fórmula, cada uno de R¹ y R² es alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteoaril-alquilo, o similares. Consulte esta publicación para los otros símbolos).

Se informa en el documento de patente 4 que un compuesto de fórmula (D) es útil en el tratamiento y/o prevención de discinesia y/o fluctuación de movimiento.

20

[Quím. 4]

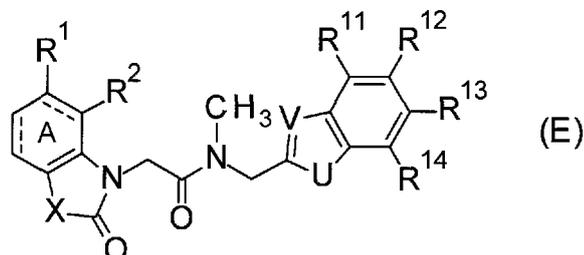


25 (En la fórmula, cada uno de R³ y R^{3a} es H o alquilo C₁₋₄ no sustituido. Consulte esta publicación para los otros símbolos).

Se informa en el documento de patente 5 que un compuesto de fórmula (D) es útil en el tratamiento y/o prevención de esquizofrenia.

30

[Quím. 5]



5 (Consulte esta publicación para los otros símbolos).

Técnica anterior

Documento de patente

10

Documento de patente 1: WO 2005/080334

Documento de patente 2: WO 2008/011551

Documento de patente 3: WO 03/077847

Documento de patente 4: WO 2005/118561

15

Documento de patente 5: WO 2014/171528

Divulgación de la invención

Problemas que se han de resolver mediante la invención

20

Se proporciona un compuesto que tiene acción PAM sobre un receptor de dopamina D1, y que se espera que sea un principio activo de composiciones farmacéuticas, en particular, composiciones farmacéuticas para su uso en prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH o drogodependencia.

25

Medios para resolver los problemas

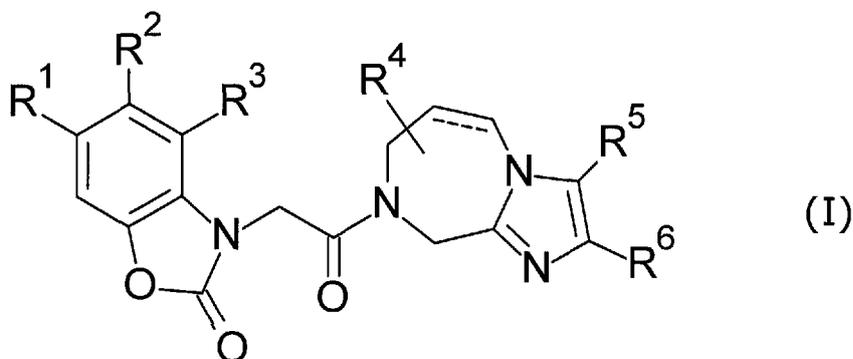
Los presentes inventores han estudiado intensamente un compuesto que tiene acción PAM sobre un receptor de dopamina D1. Como resultado, han descubierto que el compuesto de imidazodiazepina de la presente invención tiene acción PAM sobre un receptor de dopamina D1, completando de esta forma la presente invención.

30

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

35

[Quím. 6]



(en la fórmula,

40

R¹, R² y R³ son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

R⁴ es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

R⁵ es H;

R⁶ es fenilo que puede estar sustituido; o
 R⁵ y R⁶ pueden formar un anillo de benceno que puede estar sustituido, junto con átomos de carbono a los que están unidos; y
 ---- es un enlace sencillo o un enlace doble).

5 Además, salvo que se especifique otra cosa, cuando los símbolos de una determinada fórmula química de la presente memoria descriptiva también se utilicen en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

10 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH o drogodependencia, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

15 Además, dicha composición farmacéutica incluye un agente para su uso en prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH o drogodependencia, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención se refiere a:

20 (1) el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH o drogodependencia;
 (2) un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, para su uso en prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de
 25 Huntington, depresión, TDAH o drogodependencia; y
 (3) y divulga un método para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH o drogodependencia, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo a un sujeto.

30 En este caso, el "sujeto" se refiere a un ser humano u otro animal que necesite tal prevención o tratamiento, y, en una determinada realización, un ser humano que necesite tal prevención o tratamiento.

35 Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción PAM sobre un receptor de dopamina D1 y se puede usar como agente para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH o drogodependencia.

40 Realizaciones para llevar a cabo la invención

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

45 Tanto "alquilo" como "alquilenos" significan una cadena de hidrocarburo de lineal o ramificada saturada, y significan un grupo monovalente y un grupo divalente, respectivamente.

50 El "alquilo inferior" es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (denominado en lo sucesivo en el presente documento C₁₋₆), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, o similares; en una realización, alquilo C₁₋₄; en una realización, metilo o etilo; y, en una realización, metilo.

55 El "alquilenos inferior" es alquilenos C₁₋₆, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 2,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno, o similares; en una realización, alquilenos C₁₋₄; en una realización etileno o 2,2-dimetiletileno; y, en una realización, etileno.

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

60 El "halo-alquilo inferior" es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de halógeno; en una realización, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a cinco átomos de halógeno; y, en una realización, CF₃.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "puede estar sustituido" significa que está no sustituido o tiene de uno a cuatro sustituyentes; y, en una realización, está no sustituido o tiene de uno a tres sustituyentes. En el caso de tener una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

65 En la expresión "fenilo que puede estar sustituido" en R⁶, el sustituyente incluye R^{A1} en una realización, y R^{A2} en una realización. R^{A1} es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, -CN, halógeno, alquilo

inferior, halo-alquilo inferior, alquileno inferior-O-alquilo inferior, -C(=O)-alquilo inferior, y -C(=O)-alquileno inferior-CN. R^{A2} es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y haloalquilo inferior.

5 En la expresión "puede formar un anillo de benceno que puede estar sustituido, junto con átomos de carbono a los que están unidos" en R^5 y R^6 , el sustituyente incluye R^{B1} en una realización, y R^{B2} en una realización. R^{B1} es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, -CN, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alquileno inferior-O-alquilo inferior, -C(=O)-alquilo inferior, y -C(=O)-alquileno inferior-CN. R^{B2} es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y haloalquilo inferior.

10 Posteriormente se exponen realizaciones de la presente invención.

- (1) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes entre sí, y son H o halógeno.
- (2) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^1 es H.
- 15 (3) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^2 es H o halógeno; o, en una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^2 es H, F o Cl; o, en una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^2 es H.
- (4) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^3 es H o halógeno; o, en una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^3 es H o F; o, en una realización, un
- 20 compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^3 es halógeno.
- (5) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^4 es H o halógeno; o, en una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^4 es H o F; o, en una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^4 es H.
- (6) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^5 es H.
- 25 (7) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^6 es fenilo que puede estar sustituido con uno a cuatro R^{A1} que son iguales o diferentes entre sí; o, en una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^6 es fenilo que puede estar sustituido con un R^{A2} ; o, en una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^6 es fenilo que puede estar sustituido con un R^{A2} en una posición para con respecto a su enlace.
- 30 (8) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^5 y R^6 pueden formar, junto con átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de benceno que puede estar sustituido con uno a cuatro R^{B1} que son iguales o diferentes entre sí.
- (9) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en el que ---- es un enlace sencillo.
- 35 (10) Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que es una combinación consistente de dos o más de los grupos descritos en los (1) a (9) anteriores.

Ejemplos del compuesto que es una combinación de realizaciones como en el (10) anterior se ilustran como sigue.

- (11) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^1 es H, R^2 es H o halógeno, R^3 es halógeno, R^4 es H, y ---- es un enlace sencillo.
- (12) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^1 es H, R^2 es H o halógeno, R^3 es halógeno, R^4 es H, R^5 es H, R^6 es fenilo que puede estar sustituido, y ---- es un enlace sencillo.
- (13) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^1 es H, R^2 es H, R^3 es halógeno, R^4 es H, R^5 es H, R^6 es fenilo que puede estar sustituido con uno a cuatro R^{A1} que son iguales o
- 45 diferentes entre sí, y ---- es un enlace sencillo.
- (14) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^1 es H, R^2 es H o halógeno, R^3 es halógeno, R^4 es H, R^5 y R^6 pueden formar un anillo de benceno que puede estar sustituido, junto con átomos de carbono a los que están unidos, y ---- es un enlace sencillo.
- (15) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^1 es H, R^2 es halógeno, R^3 es halógeno, R^4 es H, R^5 y R^6 pueden formar, junto con átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de benceno que puede estar sustituido con uno a cuatro R^{B1} que son iguales o diferentes entre sí, y ---- es un enlace
- 50 sencillo.
- (16) En una realización, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en la que R^5 es H, y R^6 es fenilo que puede estar sustituido.
- (17) En una realización, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (16), en el que ---- es un enlace sencillo.
- (18) En una realización, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (17), en el que R^4 es H.
- (19) En una realización, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (18), en el que R^1 es H., R^2 es H o halógeno, y R^3 es halógeno.
- (20) En una realización, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (19), en el que R^6 es fenilo que puede estar sustituido con uno a cuatro R^{A1} que son iguales o diferentes entre sí, y R^{A1} es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, -CN, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alquileno inferior-O-alquilo inferior, -C(=O)-alquilo inferior, y -C(=O)-alquileno inferior-CN.
- (21) En una realización, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (20), en el que R^6 es fenilo que puede estar sustituido con un R^{A2} , y R^{A2} es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior
- 60 y halo-alquilo inferior.
- (22) En una realización, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (21), en el que R^2 es H.
- 65

(23) En una realización, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con (22), en el que R⁶ es fenilo que puede estar sustituido con un R^{A2} en una posición para con respecto a su enlace.

Los ejemplos de los compuestos específicos abarcados por la presente invención incluyen los siguientes compuestos y sales de los mismos.

4-fluoro-3-(2-oxo-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]etil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,

4-fluoro-3-{2-[2-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil}-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,

3-[2-(4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol-2(3H)-il)-2-oxoetil]-4,5-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,

4-fluoro-3-[2-(8-fluoro-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol-2(3H)-il)-2-oxoetil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,

4,5-difluoro-3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)etil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,

4-fluoro-3-{2-[2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina-8(9H)-il]-2-oxoetil}-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona, y

3-[2-[2-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil]-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona.

En el compuesto de fórmula (I), puede existir un tautómero dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se describe en solo una forma de isómeros, pero la presente invención incluye otros isómeros, y también incluye compuestos a partir de los cuales se separan isómeros, o mezclas de los mismos.

Además, hay un caso del compuesto de fórmula (I) que tiene átomos de carbono asimétricos. Basándose en este caso, existen isómeros ópticos en el compuesto de fórmula (I). En la presente invención, el compuesto de fórmula (I) también incluye compuestos a partir de los cuales se separan isómeros ópticos, o mezclas de los mismos.

Además, la presente invención divulga un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares por solvólisis o en condiciones fisiológicas. Como el grupo que forma un profármaco, por ejemplo, hay un grupo descrito en Progress in Medicine, 1985, vol. 5, p. 2157-2161 o "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company), 1990, vol. 7 (Drug Design), p. 163-198.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), y hay un caso de formación de una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyentes. Ejemplos específicos de los mismos incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, y sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditoluoil tartárico tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico; sales con metales alcalinos, tales como sodio o potasio; sales con metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; sales con metales, tales como aluminio; sales con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina; sales con diversos aminoácidos, tales como acetil leucina, y derivados de amino; y sales de amonio.

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

La "acción moduladora alostérica positiva (acción PAM)" significa una acción de aumento de la función de un receptor mediante la unión a un sitio distinto de un sitio al que se une un ligando endógeno con respecto a un receptor.

El "modulador alostérica positivo (PAM)" significa un compuesto que tiene acción PAM. Por ejemplo, en el ejemplo de prueba 1, el PAM significa un compuesto que desplaza una curva de dosis-respuesta de dopamina hacia la izquierda.

El PAM no potencia la función de receptor en sí misma, sino que aumenta la función de receptor en presencia de un ligando.

Los nombres de enfermedades en la presente memoria descriptiva se refieren a la Clasificación Internacional de Enfermedades "ICD10" de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-5) de trastornos mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), y/o la Sociedad Neurológica Japonesa.

La "esquizofrenia" es una enfermedad que se caracteriza por el deterioro de diversas funciones mentales, tales como cognición, emoción, motivación, comportamiento y autoconciencia. Sus síntomas se clasifican en síntomas positivos y negativos y deterioro cognitivo. El síntoma positivo, por ejemplo, es un síntoma, tal como alucinación, delirio, o similares. El síntoma negativo, por ejemplo, es aislamiento social o aplanamiento de la emoción.

5 El "síntoma negativo de esquizofrenia" es un síntoma negativo en la esquizofrenia.

El "deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia (CIAS)" es un deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia.

10 (Método de preparación)

El compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse aplicando diversos métodos de síntesis conocidos usando las características basándose en el tipo de su sustituyente o estructura básica. En este momento, hay un caso técnicamente eficaz en la tecnología de fabricación que, de acuerdo con el tipo de un grupo funcional, el grupo funcional se sustituye con un grupo protector adecuado (grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional) en la etapa de un material de partida a un intermedio. Como grupo protector, por ejemplo, se ilustran grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", escrito por Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, cuarta edición, 2006. Estos grupos protectores se pueden seleccionar y usar dependiendo de las condiciones de reacción de los mismos. En este método, después de que la reacción se haya realizado introduciendo el grupo protector, si es necesario, se puede obtener un compuesto deseado retirando el grupo protector.

Además, el profármaco del compuesto de fórmula (I), de forma similar al grupo protector anterior, se puede preparar introduciendo un grupo específico o realizando adicionalmente una reacción usando el compuesto obtenido de fórmula (I) en la etapa de un material de partida a un intermedio. La reacción puede realizarse aplicando un método conocido por los expertos en la materia, tales como esterificación general, amidación, deshidratación, o similares.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán métodos de preparación típicos del compuesto de fórmula (I). Cada uno de los métodos de producción se puede también llevar a cabo con referencia a las referencias adjuntas en la descripción correspondiente. El método de preparación de la presente invención no se limita a los ejemplos mostrados a continuación.

En la presente memoria descriptiva, se usan las siguientes abreviaturas.

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

nBuLi = n-butil litio, CDI = 1,1'-carbonil bis(1H-imidazol), DCC = N,N'-díciclohexil carbodiimida, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, DIPEA = N,N-diisopropilietilamina, DMAP = N,N-dimetil-4-aminopiridina, DPPA = difenilfosforil azida, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HOBt = 1-hidroxibenzotriazol, KOtBu = *tert*-butóxido potásico, NaOtBu = *tert*-butóxido sódico, NMM = N-metilmorfolina, NMP = N-metil-2-pirrolidona, Pd/C = paladio sobre carbono, PPh₃ = trifenilfosfina, Pd2dba3 = tris(dibencilideno acetona) dipaladio (O), TBAB = bromuro de tetrabutilamonio, TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, WSC = N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, WSC HCl = clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, xantphos = 9,9'-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino) xanteno.

45 CC sobre gel de sílice = cromatografía en columna sobre gel de sílice.

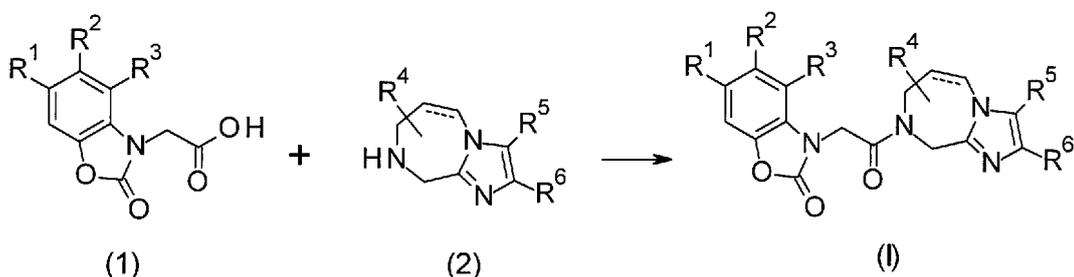
Salmuera = solución acuosa de NaCl saturada, bicarbonato sódico acuoso saturado = solución acuosa de NaHCO₃ saturada, MgSO₄ = sulfato de magnesio anhidro, Na₂SO₄ = sulfato sódico anhidro.

50 En los grupos y fórmulas estructurales en la presente memoria descriptiva, se usan las siguientes abreviaturas.

Ac = acetilo, Boc = *tert*-butoxicarbonilo, t-Bu = *tert*-butilo, Et = etilo, Halo = halógeno, Me = metilo, MsO = metanosulfonilo, MOM = metoximetilo, TBDMS *tert*-butildimetilsililo, TsO = p-toluenosulfonilo.

55 (Primer método de preparación)

[Quím. 7]



El compuesto de fórmula (I) se puede preparar a partir de un compuesto (1) y un compuesto (2).

5

En esta reacción, el compuesto (1) y el compuesto (2) se usan en cantidades equivalentes o uno u otro de ellos en una cantidad en exceso, y la mezcla de los mismos generalmente se agita en un disolvente inerte a la reacción en presencia de un agente de condensación durante 0,1 horas a 5 días de enfriamiento a calentamiento, preferentemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno o similares; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano o similares; éteres, tales como THF o similares; DMF; NMP; DMSO; EtOAc; MeCN; agua; y mezclas de los mismos. Los ejemplos de agente de condensación incluyen HATU, WSC, WSC·HCl, DCC, CDI, DPPA, y similares. Hay un caso en el que es preferible para la reacción el uso de un aditivo (por ejemplo, HOBT). Hay un caso en el que esta reacción se realiza más suavemente por la presencia de una base orgánica, tal como TEA, DIPEA, NMM, o similares, o una base inorgánica, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH, o similares.

10

15

Además, se puede usar un método de conversión del compuesto (1) en un derivado reactivo y entonces hacer reaccionar el derivado reactivo con el compuesto (2). Los ejemplos del derivado reactivo de ácido carboxílico incluyen haluros de ácido obtenidos mediante la reacción con un agente de halogenación, tal como POCl_3 , SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, o similares; anhídridos de ácido mixtos obtenidos mediante la reacción con cloroformiato de isobutilo y similares; y ésteres activos obtenidos mediante la condensación con HOBT y similares. Si se usa una pequeña cantidad de DMF como un aditivo en la síntesis de haluro de ácido, la reacción avanza más fácilmente. Como el aditivo, se puede usar una base, tal como DMAP. La reacción del derivado reactivo con el compuesto (2) se puede realizar en un disolvente inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, o éteres de calentamiento a enfriamiento, preferentemente de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

20

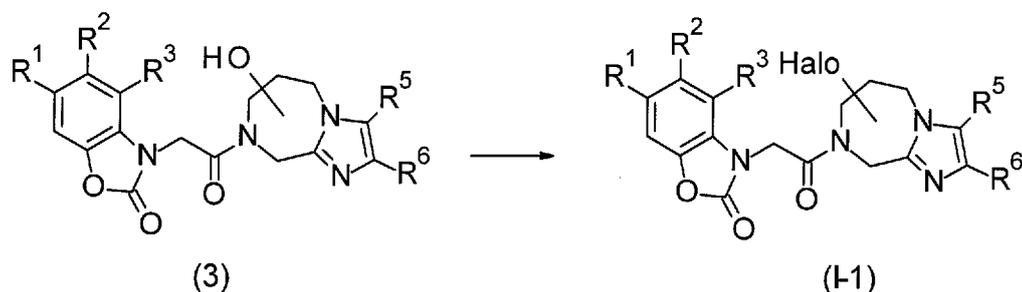
25

[Bibliografía] "Organic Functional Group Preparations", escrito por SR Sandler y W. Karoy col., segunda edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991; "Courses in Experimental Chemistry" (quinta edición), editado por Japan Chemical Society, vol. 16, 2005, Maruzen.

30

(Segundo método de preparación)

[Quím. 8]



35

(En la fórmula, Halo representa un halógeno. Lo mismo será de aplicación en lo sucesivo en el presente documento).

Un compuesto (I-1) se puede preparar a partir de un compuesto (3).

40

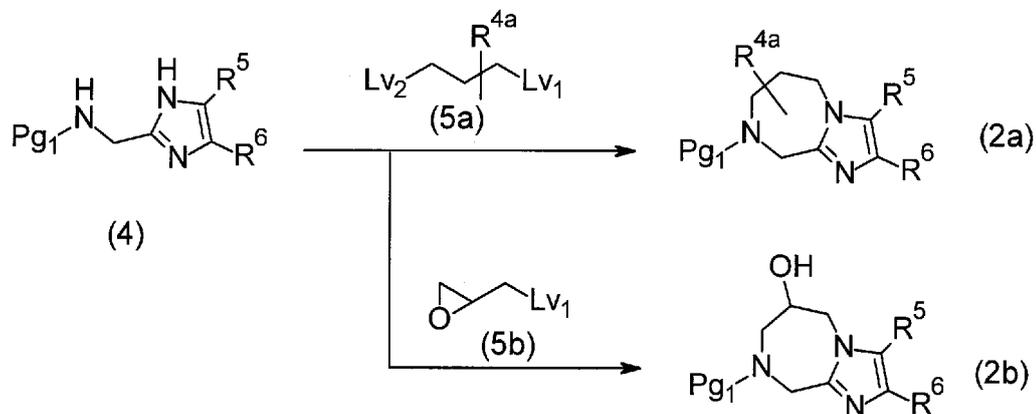
Esta reacción es una halogenación de un grupo hidroxilo. En un disolvente inerte a la reacción, se añaden PPh_3 y una fuente de halógeno al compuesto (3), seguido de agitación de 0,5 horas a 8 horas de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Como el disolvente, se ilustra, por ejemplo, un disolvente a base de éter, tal como THF o similares. Los ejemplos de la fuente de halógeno incluyen trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre, CCl_4 , CBr_4 e I_2 . En este caso, la cloración usando PPh_3 y CCl_4 es una así denominada reacción de Appel.

45

[Bibliografía] Angewandte Chemie International Edition, p. 801, vol. 14, 1975.

(Método de preparación de material de partida 1)

5 [Quím. 9]



10 (En las fórmulas, R^{4a} representa H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, o -O-alquilo inferior. Como se muestra en la fórmula (5a), R^{4a} puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono de una cadena de propileno. Pg₁ representa un grupo protector. Cada uno de Lv₁ y Lv₂ representa un grupo saliente. Lo mismo será de aplicación en lo sucesivo en el presente documento).

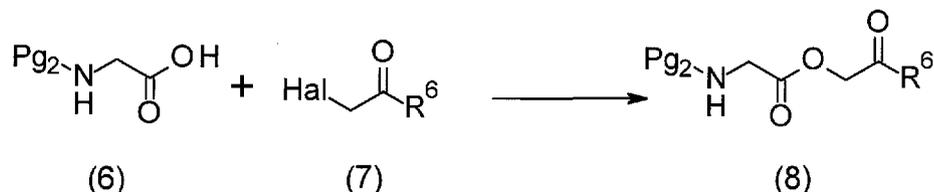
15 Un compuesto de partida (2a) puede prepararse a partir de un compuesto (4) y un compuesto (5a). Un compuesto de partida (2b) puede prepararse a partir de un compuesto (4) y un compuesto (5b). Los ejemplos del grupo saliente incluyen Hal (en lo sucesivo en el presente documento, Hal representa Cl, Br o I), un grupo MsO, un grupo TsO, y similares. Los ejemplos de Pg₁ incluyen un grupo bencilo y un grupo BOC.

20 En esta reacción, el compuesto (4) y el compuesto (5a) se usan en cantidades equivalentes o uno u otro de ellos en una cantidad en exceso, y la mezcla de los mismos generalmente se agita en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente durante 0,1 horas a 5 días de enfriamiento a calentamiento a reflujo, preferentemente de 0 °C a 80 °C. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, y mezclas de los mismos. Hay un caso en el que esta reacción se realiza más suavemente por la presencia de una base orgánica, tal como TEA, DIPEA, NMM, o similares, o una base inorgánica, tal como KOtBu, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOH, o similares.

30 [Bibliografía] "Organic Functional Group Preparations", escrito por SR Sandler y W. Karo, segunda edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991; "Courses in Experimental Chemistry", quinta edición, editado por Japan Chemical Society, vol. 14, 2005, Maruzen.

(Método de preparación de material de partida 2)

[Quím. 10]



35 (En la fórmula, Hal representa Cl, Br o I. Pg₂ representa un grupo protector. Lo mismo será de aplicación en lo sucesivo en el presente documento).

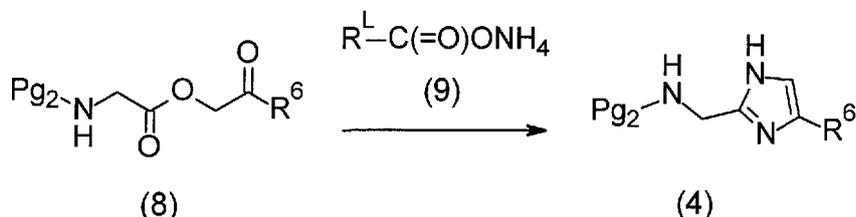
40 Un compuesto (8) puede prepararse a partir de un compuesto (6) y un compuesto (7). Como Pg₂, se ilustra BOC o similares.

Esta reacción puede realizarse en el mismo método que el método de preparación de material de partida 1. El compuesto (6) se añade al compuesto (7) en un disolvente inerte a la reacción, seguido de agitación de 1 hora a 2

días a temperatura ambiente o superior en presencia de una base. Como la base, se usa una base inorgánica, y los ejemplos de la misma incluyen K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOH , y similares. Como el disolvente, se ilustra MeCN o similares.

5

[Quím. 11]



(En la fórmula, R^L representa alquilo inferior. Lo mismo será de aplicación en lo sucesivo en el presente documento).

10

Un compuesto (4) puede prepararse a partir de un compuesto (8) y un compuesto (9).

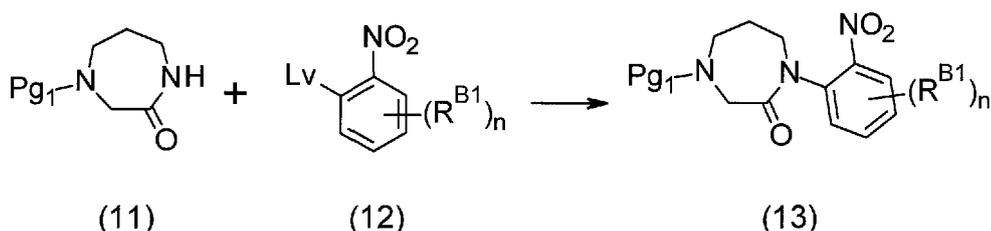
En esta reacción, el compuesto (8) y el compuesto (9) se agitan en un disolvente inerte a la reacción de 12 horas a 3 días a $100\text{ }^\circ\text{C}$ o superior o en una condición de reflujo. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno o similares.

15

(Método de preparación de material de partida 3)

[Quím. 12]

20



(En la fórmula, Lv representa un grupo saliente. n representa un entero de 1 a 4. Lo mismo será de aplicación en lo sucesivo en el presente documento).

25

Un compuesto (13) puede prepararse a partir de un compuesto (11) y un compuesto (12).

El grupo saliente Lv, por ejemplo, es halógeno u $-OSO_2CF_3$.

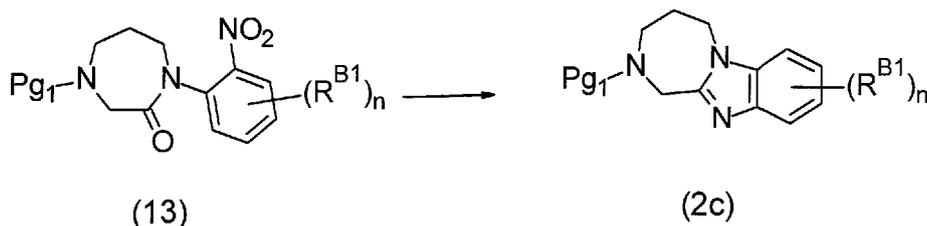
En esta reacción, un metal, tal como paladio o similares, y un ligando, tal como PPh_3 o similares, se añaden al compuesto (11) y el compuesto (12) como un catalizador en presencia de una base en un disolvente inerte a la reacción, seguido de agitación de 5 horas a 4 días de $20\text{ }^\circ\text{C}$ a $140\text{ }^\circ\text{C}$. Los ejemplos del catalizador incluyen Pd_2dba_3 y similares. Los ejemplos de la base incluyen bis(trimetilsilil)amida de sodio, $NaOtBu$ y similares. Los ejemplos del disolvente incluyen dioxano y similares. Este es un así denominado acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig.

35

[Bibliografía] Journal of the American Chemical Society, p. 5969, vol. 116, 1994; Journal of the American Chemical Society, p. 7901, vol. 116, 1994; Angewandte Chemie International Edition, p. 1348, vol. 34, 1995; Tetrahedron Letters, p. 3609, vol. 36, 1995.

40

[Quím. 13]

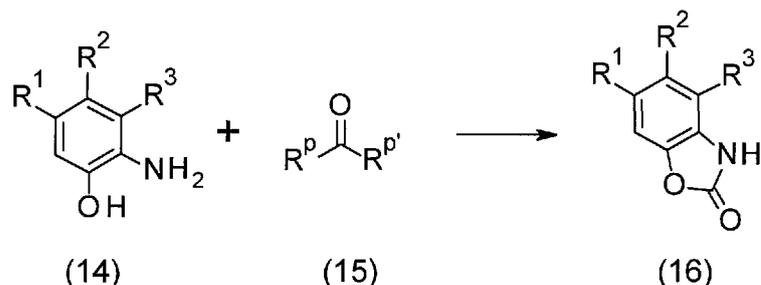


Un compuesto (2c) se prepara por la reducción de un compuesto (13).

Esta reacción es un método general de reducción de un grupo nitro. En esta reacción, se añade hierro, estaño, o similares al compuesto (13) en un disolvente, tal como ácido clorhídrico, ácido acético, o similares, seguido de agitación de 0,5 horas a 3 días de 50 °C a 140 °C.

(Método de preparación de material de partida 4)

[Quím. 14]



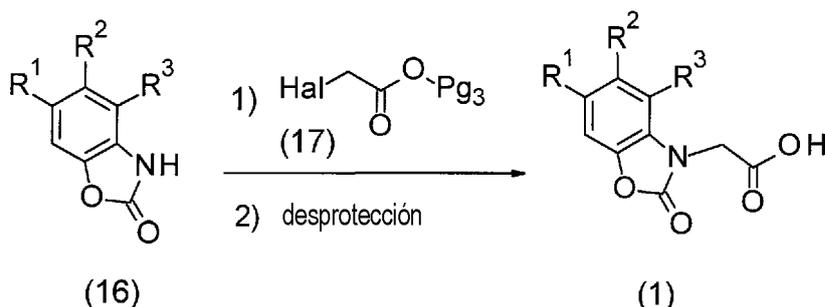
(En la fórmula, (R^p, R^{p'}) representa una combinación de (imidazolilo, imidazolilo), (Cl₃C-O-, -O-CCl₃), (Cl, -O-CCl₃) (Cl, -O-fenilo), (Cl, -O-paranitrofenilo)).

Un compuesto (16) puede prepararse a partir de un compuesto (14) y un compuesto (15).

En esta reacción, el compuesto (14) se añade a una cantidad equivalente o una cantidad en exceso del compuesto (15) en un disolvente inerte a la reacción, y, preferentemente, la mezcla de los mismos se agita de 0,1 horas a 1 día de enfriamiento a calentamiento, preferentemente de 50 °C a 150 °C. Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN, y disolventes mixtos de los mismos. El compuesto (15) también se conoce como reactivo carbonilo, y los ejemplos del mismo incluyen cloroformiato de 4-nitrofenilo y cloroformiato de fenilo así como CDI, difosgeno y trifosgeno. En el caso en el que una forma de carbonato de fenilo, que es un intermedio, es estable (por ejemplo, en el caso en el que se usa cloroformiato de 4-nitrofenilo o cloroformiato de fenilo), este intermedio se aísla una vez, y la reacción puede realizarse de nuevo.

[Bibliografía] "Organic Functional Group Preparations", escrito por S.R. Sandler y W. Karo, segunda edición, Academic Press Inc., vol. 2, 1991.

[Quím. 15]



(En la fórmula, Pg₃ representa un grupo protector. Lo mismo será de aplicación en lo sucesivo en el presente documento).

Un compuesto (1) puede prepararse a partir de un compuesto (16) y un compuesto (17).

Una forma de éster de Pg₃ del compuesto (1) puede prepararse a partir del compuesto (16) y el compuesto (17). Como grupo saliente, se puede usar, por ejemplo, un grupo MsO, un grupo TsO, o similares además de Hal. Los ejemplos del grupo protector Pg₃ incluyen un grupo Me, un grupo Et, un grupo tBu, y similares.

En esta reacción, el compuesto (16) y el compuesto (17) se usan en cantidades equivalentes o uno de ellos en una cantidad en exceso y la mezcla de los mismos se agita en presencia de una base. Como el disolvente, se ilustra MeCN

o similares. Hay un caso en el que la reacción avanza más suavemente mediante un catalizador de transferencia de fase, tal como TBAB o similares.

5 El compuesto (1) se prepara desprotegiendo Pg_3 del éster de Pg_3 obtenido para el compuesto (1). La desprotección se puede realizar con referencia a "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", escrito por Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, cuarta edición, 2006.

10 El compuesto de fórmula (I) se purifica aislando un compuesto libre o una sal del mismo, un hidrato, un solvato o una sustancia polimórfica cristalina. La sal del compuesto de fórmula (I) también puede prepararse mediante una reacción de formación de sal general.

El aislamiento y la purificación se pueden realizar aplicando operaciones químicas generales, tales como extracción, cristalización fraccionada y diversos tipos de cromatografía fraccional.

15 Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida adecuado, o pueden separarse usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante un método de resolución óptica general de un compuesto racémico (por ejemplo, cristalización fraccionada de una sal diastereomérica con un ácido o base ópticamente activa, o cromatografía usando una columna quiral), y puede prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

20 En el patrón de difracción de rayos X de polvo descrito en la presente memoria descriptiva, en la certificación de identidad de los cristales, debido a la naturaleza de los datos, los intervalos de red cristalina y la totalidad del patrón son importantes, y en el ángulo de difracción y su intensidad de difracción, pueden ocurrir algunos errores dependiendo de la dirección de crecimiento de los cristales, tamaño de partícula y condiciones de medición. Por lo tanto, no se debería requerir una interpretación estricta. En la presente memoria descriptiva, el ángulo de difracción (2θ (°)) en el patrón de difracción de rayos X de polvo se interpreta considerando un intervalo de error generalmente aceptable en el método de medición correspondiente, y puede adoptar un intervalo de error de $\pm 0,2^\circ$, en un aspecto. Además, por ejemplo, en el caso en el que la medición se realiza en un estado de una mezcla con un excipiente, en el pico ubicado sobre la pendiente de una línea basal existente en las proximidades del pico derivado del excipiente, aparentemente, puede haber un caso en el que el pico se desplaza aproximadamente $\pm 0,3^\circ$.

La actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) se evaluó mediante las siguientes pruebas.

(Abreviaturas)

35 En la presente memoria descriptiva, en particular, en los ejemplos de prueba, se usan las siguientes abreviaturas.

40 ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo, célula CHO = célula de ovario de hámster chino), FBS= suero fetal bovino, IBMX = 3-isobutil-1-metilxantina, MTX = metotrexato, α MEM = medio esencial mínimo de Eagle modificado alfa que contiene L-glutamina libre de desoxinucleósido y ribonucleósido, TR-FRET = Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal, NMDA = ácido N-metil-D-aspartico, PCP = fenciclidina, WCST = prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin. SD2 = discriminación simple 2, CD = discriminación compuesta, ID = Desplazamiento intradimensional, IDR = inversión de desplazamiento ID, ED = desplazamiento extradimensional, EDR = inversión de desplazamiento extradimensional, CIAS = deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia, TDAH = trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

(Material)

50 Se describe la composición de una solución tampón utilizada en el ejemplo de prueba 1.

Solución tampón para ensayo = α MEM que contiene IBMX 1 mM

Solución tampón para dilución = α MEM que contiene IBMX 1 mM y ácido ascórbico 0,8 mM

Ejemplo de prueba 1

55 Evaluación de la acción moduladora alostérica positiva (acción PAM)

La acción PAM del compuesto de la presente invención se evaluó mediante la relación del desplazamiento a la izquierda en una curva de dosis-respuesta de dopamina.

60 El desplazamiento a la izquierda significa que la curva de dosis-respuesta de dopamina, en la que el logaritmo de la dosis se coloca en las abscisas (eje X) y la respuesta (en esta prueba, la concentración de AMPc) se coloca en las ordenadas (eje Y), se desplaza en paralelo en la dirección negativa del eje X por la adición de PAM.

65 (Establecimiento de célula que expresa de forma estable un receptor de dopamina D1 humano)

La secuencia codificante de un receptor de dopamina D1 humano (n.º de acceso: NM_000794.3) se amplificó mediante PCR y se subclonó en un vector pEF-BOS. La construcción obtenida se transfectó a una célula CHO (-dhfr) (n.º de ATCC: CRL-9096) usando Lipofectamina 2000 (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc., Lipofectamina es una marca comercial registrada). El clon transfectado de forma estable se obtuvo mediante la selección usando MTX 100 nM. El clon celular obtenido se mantuvo en α MEM que contenía un 10 % de FBS, penicilina y estreptomicina.

(Método de prueba)

(1) Curva de dosis-respuesta de dopamina a la que se añadió el compuesto de la presente invención

La curva de dosis-respuesta de dopamina a la que se añadió un fármaco de prueba se creó realizando el siguiente experimento.

La solución diluida en serie del fármaco de prueba se preparó usando la solución tampón para ensayo (concentración de 0,49 μ M a 40 μ M, dilución 3 veces). La solución diluida en serie anterior del fármaco de prueba se dispensó en una placa de 384 pocillos de color negro (Corning Inc.) en 2,5 μ l.

Se sembraron células CHO que expresan de manera estable el receptor de dopamina D1 humano en cada pocillo a una densidad de aproximadamente 5000 células por pocillo en 5 μ l y se centrifugaron por medio de una centrifuga para placa (05PR-22, Hitachi Koki Co., Ltd., 800 rpm), y entonces se dejaron reposar durante 10 minutos.

La solución diluida en serie de dopamina se preparó diluyendo una solución de DMSO de dopamina (Sigma-Aldrich Co. LLC) con la solución tampón (concentración de 0,018 μ M a 13,3 μ M, dilución 3 veces). La solución diluida en serie de dopamina se dispensó en cada pocillo de la placa en 2,5 μ l.

La placa se agitó usando un agitador de placas (mx-5, Sanko Junyaku Co., Ltd.), y entonces se dejó reposar durante 15 minutos a 20 minutos a temperatura ambiente (concentración final: fármaco de prueba 0 μ M a 10 μ M, dopamina 0 μ M a 3,3 μ M, dilución 3 veces).

Para medir AMPc, se usó un kit de AMPc LANCE Ultra (PerkinElmer Inc., LANCE es una marca comercial registrada). Se añadieron respectivamente solución trazadora Kit reagent Eu-cAMP y solución kit reagent ULight-anti-cAMPc (ULight es una marca comercial registrada) a cada pocillo de la placa anteriormente mencionada en la cantidad de 5 μ l, y se detuvo la reacción. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se midió la intensidad de fluorescencia a 665 nm y 620 nm (longitud de onda de excitación: 320 nm, longitud de onda de fluorescencia: 665 nm, 620 nm) mediante el método de TR-FRET usando un lector de placas (Lector de placas 2103 Multilabel (marca comercial registrada Envision), PerkinElmer, Inc.). Se calculó la relación de intensidad de fluorescencia [(intensidad de fluorescencia a 665 nm) / (intensidad de fluorescencia a 620 nm) x 10⁴] de cada pocillo, y se usó para el análisis.

Como grupo de control, se estableció a un 0 % un pocillo al que no se añade dopamina, y se estableció a un 100 % un pocillo en el que la concentración final de dopamina es de 3,3 μ M.

(2) Curva de dosis-respuesta para dopamina

La curva de dosis-respuesta de dopamina se creó realizando un experimento sin un fármaco de prueba de la misma forma que en (1).

(Evaluación de la actividad)

De los resultados de la prueba, se halló que la curva de dosis-respuesta (1) de la dopamina a la que se añadió el compuesto de ejemplo de la presente invención estaba desplazada hacia la izquierda basándose en la curva de dosis-respuesta (2) de la dopamina. Además, se halló que cada valor de desplazamiento se calculó cambiando la concentración del fármaco de prueba y, por lo tanto, la curva de dosis-respuesta de dopamina estaba desplazada hacia la izquierda de una forma dependiente de la dosis.

En este caso, en el caso en el que la dosis de dopamina era 0, el fármaco de prueba no mostró un efecto agonista.

Como se ha descrito anteriormente, se halló que el compuesto de ejemplo de la presente invención tiene acción PAM.

Los resultados de los compuestos de algunos compuestos de ejemplo representativos en la presente invención se muestran en la Tabla 1.

El valor de actividad se expresó mediante un valor de desplazamiento usado como un índice de actividad.

El valor de desplazamiento es un valor que indica en qué medida el valor de CE₅₀ de dopamina en fármaco de prueba 1,1 μ M aumentó en función del valor de CE₅₀ de dopamina sin añadir el fármaco de prueba [valor de desplazamiento

= (valor de CE₅₀ de dopamina sin añadir el fármaco de prueba) / (valor de CE₅₀ de dopamina en fármaco de prueba 1,1 µM)]. Por lo tanto, si el valor del fármaco de prueba es mayor que 1, se indica que la curva de dosis-respuesta de dopamina se desplazó hacia la izquierda por la adición del fármaco de prueba. El valor de CE₅₀ de dopamina se calculó usando la curva de dosis-respuesta de cada dopamina.

5 En la Tabla, n.º representa número de compuesto, Ej representa número de compuesto de ejemplo, y Dat1 representa valor de desplazamiento.

[Tabla 1]

n.º	Dat1	n.º	Dat1
Ej1	7,3	Ej5	3,6
Ej2	2,3	Ej6	2,0
Ej3	2,0	Ej7	6,2
Ej4	2,0		

10 En este caso, la potenciación doble de CE₅₀ de Ej1 fue de 0,061 µM. La potenciación doble de CE₅₀ significa la concentración del fármaco de prueba mediante la cual la CE₅₀ en la curva de dosis-respuesta (2) de la dopamina se potencia doblemente. Por ejemplo, esta es una concentración de fármaco de prueba que potencia la CE₅₀ en la curva de dosis-respuesta (2) de dopamina de 1,0 µM a 0,5 µM (2 veces, en otras palabras, la mitad como valor numérico).

15 Ejemplo de prueba 2

Prueba de laberinto en Y

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

(Aparato experimental)

25 Como el laberinto en Y, se usó un laberinto en el que tres vías de escape, cada una con una longitud de 40 cm, una altura de 13 cm, una anchura de suelo de 3 cm y una anchura de porción superior de 10 cm, se acoplan entre sí en forma de Y con un ángulo de 120°.

(Método de prueba)

30 La administración oral única de un fármaco de prueba (0,01, 0,03, 0,1 y 0,3 mg/kg, suspendido en metilcelulosa al 0,5 %) a un ratón macho ddY de 5 a 6 semanas de edad (n = 8, Japan SLC, Inc.) se realizó en 1 hora antes del inicio de la prueba de laberinto en Y, y la administración intraperitoneal de MK-801 (Sigma-Aldrich Co. LLC), que es un antagonista del receptor de NMDA que causa deterioro cognitivo, al ratón en una dosis de 0,15 mg/kg se realizó 35 minutos antes del inicio de la prueba de laberinto en Y.

En este caso, en el ratón de un grupo de control, se usó un vehículo (metilcelulosa al 0,5 %) en lugar del fármaco de prueba. Además, se usó solución salina fisiológica en lugar de MK-801.

40 En el ratón de un grupo de control de MK-801, se usó un vehículo (metilcelulosa al 0,5 %) en lugar del fármaco de prueba.

Después de que el ratón anteriormente mencionado se colocara en el extremo de cualquier vía de escape en el laberinto en Y, se dejó que el ratón buscara libremente durante ocho minutos. Se contó el número de veces que el ratón entró en la vía de escape, y este número contado de veces se estableció como el número total de entradas. El número de veces que el ratón entró continuamente en tres vías de escape diferentes (por ejemplo, cuando tres brazos se representaron con a, b y c, respectivamente, en el caso en el que el orden de entrada de las vías de escape es abccbacab, se contó 4) se estableció como número de comportamientos de alternancia espontánea. La tasa de comportamiento de alternancia espontánea se calcula mediante la ecuación de cálculo: Tasa de comportamiento de alternancia espontánea = número de comportamientos de alternancia espontánea / (número total de entradas - 2) x 100. La tasa de comportamiento de alternancia espontánea calculada se estableció como un índice del comportamiento de alternancia espontánea. Se indica que, a medida que este valor de índice se hace más alto, se mantiene la memoria a corto plazo.

55 (Análisis de datos)

El valor medido se representó por valor promedio ± error típico para cada grupo. El ensayo de diferencia significativa

entre el grupo de control y el grupo de control de MK-801 se realizó mediante la prueba de la t de Student. Además, el ensayo de diferencia significativa entre el grupo de administración de fármaco de prueba y el grupo de control de MK-801 se realizó mediante la prueba de comparaciones múltiples de tipo Dunnett para determinar el efecto de mejora del trastorno de aprendizaje del fármaco de prueba. Con $P < 0,05$ en cada ensayo, se determinó que existe la diferencia significativa.

Los resultados de mejorar significativamente el comportamiento de alternancia espontánea de los compuestos de algunos ejemplos representativos de la presente invención se muestran en la tabla posterior. En la tabla, n.º representa número de compuesto, Ej representa número de compuesto de ejemplo y Dat2 representa dosis eficaz mínima.

[Tabla 2]

n.º	Dat2
Ej1	0,03 mg/kg

Ejemplo de prueba 3

15 Tarea de cambio de criterio de atención

El compuesto de la presente invención se evaluó mediante una prueba de tarea de cambio de criterio de atención.

La prueba de tarea de cambio de criterio de atención, como en WCST, es una prueba para medir la flexibilidad con respecto al cambio de una regla (indicio). El efecto sobre el trastorno de la función ejecutiva, que es una de las disfunciones cerebrales más grandes, puede ser evaluado por esta prueba.

Después de dejar al ratón aprender una tarea de que se obtiene una recompensa de alimento si hay un indicio, en el caso en el que el indicio se desplaza dentro de una dimensión (por ejemplo, el indicio se cambia de una forma a otra forma), tanto un animal normal como un animal patológico que presenta una anomalía en la corteza prefrontal del cerebro (denominado en lo sucesivo en el presente documento "animal patológico") puede discriminar indicios para obtener una recompensa de alimento. Sin embargo, después de permitir al ratón aprender una tarea de obtención de recompensa de alimento mediante un indicio, en el caso en el que el indicio se desplaza al exterior de una dimensión (por ejemplo, el indicio se cambia de forma a aroma), el animal normal puede discriminar un indicio de alimento, pero el animal patológico no puede discriminar el indicio de alimento. Esta prueba utiliza de forma práctica este comportamiento.

Los siguientes experimentos se realizaron con referencia a European Journal of Neuroscience, 2005, vol. 21, p. 1070-1076, que se modificó parcialmente.

(Método de prueba)

1. Animal y aparato de prueba

Como aparato de prueba, se usó un campo que incluía un área de inicio y un área de elección dividida por una puerta de tipo guillotina. El área de elección está parcialmente dividida de tal modo que las áreas izquierda y derecha tienen el mismo tamaño, según se observa desde el área de inicio. Los recipientes llenos de contenidos se pusieron en las áreas izquierda y derecha uno a uno, y se enterró una recompensa de alimento (trozos de cereales, General Mill Inc.) en los mismos. Los recipientes derecho e izquierdo se sustituyeron aleatoriamente para cada prueba (desde el inicio a la respuesta correcta o respuesta incorrecta en la prueba). Las ratas colocadas en el área de inicio se movieron al área de elección cuando se abrió la puerta de tipo guillotina, y pudieron actuar libremente entre las áreas izquierda y derecha del área de elección.

Como modelo patológico, se usaron ratas a las que se había administrado PCP sub-crónica. Ratas Long Evans macho de 5 semanas de edad (Japan SLC, Inc.) se prepararon mediante administración intraperitoneal de 2 mg/ ml/kg de una solución salina de PCP durante 7 días dos veces al día. Las pruebas se realizaron después de un periodo de reposo farmacológico de 7 u 8 días. El consumo de alimento se limitó durante el periodo de reposo farmacológico.

2. Habitación

Las ratas se devolvieron al área de inicio después de iniciar la prueba abriendo la puerta de guillotina y dejando a las ratas actuar libremente durante 4 minutos. Entonces, los recipientes se pusieron, uno a uno, en las áreas izquierda y derecha del área de elección, respectivamente. Cada uno de los recipientes se llenó de alpha dry (Shepherd Specialty Papers, alpha dry es una marca comercial registrada), una del total de dos recompensas de alimento se puso en la parte superior de cada uno de los recipientes, y la otra de las mismas se puso en la parte inferior de cada uno de los recipientes. Las ratas se devolvieron a una jaula doméstica después de iniciar la prueba y de confirmar que las ratas se habían comido completamente las recompensas de alimento (cuatro recompensas de alimento).

3. Entrenamiento

El mismo día que la habituación, se realizó una tarea de discriminación simple (SD1) como entrenamiento. Un recipiente se llenó de perlas de plástico, y el borde del mismo se revistió con aceite con aroma a nuez moscada. El otro recipiente se llenó de perlas de madera, y el borde del mismo se revistió con aceite con aroma a limón. La recompensa de alimento se puso solo en el primer recipiente, y se inició la prueba. Las ratas volvieron al área de inicio (1) después de haber comido completamente la recompensa de alimento como una respuesta correcta o (2) inmediatamente después de haber excavado en el recipiente como una respuesta incorrecta. Las ratas fueron entrenadas hasta que proporcionaron continuamente las respuestas correctas cinco veces.

4. Prueba

El día siguiente al entrenamiento, se dejó que las ratas buscaran la recompensa de alimento usando contenidos o aroma como un indicio. Se realizaron seis tareas de discriminación, en relación con una combinación de contenidos y aroma. Se dejó proceder a las siguientes tareas cuando se hubo respondido correctamente de forma continua cinco veces a cada tarea de discriminación. La prueba se realizó en orden del primer elemento (SD2) al sexto elemento (EDR). Después de completar CD, se realizó la administración oral única de un fármaco de prueba (0,001, 0,003 y 0,01 mg/kg, suspendido en metilcelulosa al 0,5 %) a las ratas. En las ratas del grupo de control, se administró un vehículo (metilcelulosa al 0,5 %) en lugar del fármaco de prueba.

La tabla 3 muestra combinaciones de contenido y aroma en cada tarea. La tabla 4 muestra ejemplos específicos (un ejemplo). En las tablas, los subrayados muestran las respuestas correctas (indicio del recipiente en el que se colocó la recompensa de alimento).

[Tabla 3]

Combinaciones de contenido y aroma		
1	SD2	<u>Trocitos de maíz</u> o trocitos de madera / ninguno
2	CD	<u>Trocitos de maíz</u> o trocitos de madera / menta o jengibre
3	ID	<u>Guijarros</u> o canicas / canela o naranja
4	IDR	Guijarros o <u>canicas</u> / canela o naranja
5	ED	Perlas de plástico o papel cortado / <u>jazmín</u> o vainilla
6	EDR	Perlas de plástico o papel cortado / jazmín o <u>vainilla</u>

[Tabla 4]

		Área de elección izquierda (contenido/aroma)	Área de elección derecha (contenido/aroma)
1	SD2	<u>Trocitos de maíz</u> / ninguno	Trocitos de madera / ninguno
2	CD	Trocitos de madera / menta	<u>Trocitos de maíz</u> / jengibre
3	ID	<u>Guijarros</u> / canela	Canicas / naranja
4	IDR	Guijarros / canela	<u>Canicas</u> / naranja
5	ED	Perlas de plástico / <u>jazmín</u>	Papel cortado / vainilla
6	EDR	Perlas de plástico / jazmín	Papel cortado / <u>vainilla</u>

5. Resultados

El número de ejemplos es de 6 ejemplos en cada grupo. Se llevó a cabo el análisis estadístico acerca del número de intentos para obtener cinco veces unas respuestas correctas continuas. Se llevó a cabo la prueba de la t de Student para el grupo de control y el grupo de control de PCP. La diferencia significativa (P < 0,05) se observó solo en el ED, y se detectó el trastorno de la función ejecutiva en el grupo de control de PCP. Además, se llevó a cabo la prueba de comparaciones múltiples de tipo Dunnett acerca del grupo de administración de fármaco de prueba y el grupo de control de PCP para determinar el efecto de mejorar el trastorno de la función ejecutiva del fármaco de prueba. La diferencia significativa no se observó del primer elemento (SD2) al cuarto elemento (IDR) de la tarea de discriminación, y en el sexto elemento (EDR) de la misma, y la diferencia significativa (P < 0,05) se observó solo en el quinto elemento (ED) de la tarea de discriminación.

La dosis de fármaco en el momento del compuesto del ejemplo representativo de la presente invención que mejora el

trastorno de la función ejecutiva se muestra en la tabla posterior. Ej representa el número de compuesto del ejemplo. Dat3 representa una dosis eficaz mínima.

[Tabla 5]

n.º	Dat3
Ej1	0,003 mg/kg

5 A partir de los resultados de prueba anteriores, se espera que el compuesto de la presente invención se use en la prevención y/o el tratamiento del deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH o drogodependencia.

10 La composición farmacéutica que contiene uno o dos o más del compuesto de fórmula (I) o sal del mismo como principio activo puede prepararse mediante un método de uso general usando un excipiente de uso general en la técnica relacionada, es decir, un excipiente farmacéutico o un vehículo farmacéutico.

15 La administración puede ser cualquier forma de administración oral usando comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos o soluciones, y administración parenteral usando inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares, supositorios, gotas oculares, pomadas oculares, líquidos transdérmicos, pomadas, parches transdérmicos, soluciones transmucosa, parches transmucosa o inhaladores.

20 Como la composición sólida para la administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos, y similares. En esta composición sólida, se mezclan uno o dos o más principios activos con al menos un excipiente inerte. La composición puede contener aditivos inertes, tales como un lubricante, un agente disgregante, un agente estabilizante y un agente solubilizante de acuerdo con un método general. El comprimido o píldora, si es necesario, se puede revestir con una película hecha de azúcar o una sustancia gástrica o entérica.

25 La composición líquida para la administración oral contiene una emulsión, solución, suspensión, jarabe o elixir farmacéuticamente aceptable, y contiene un diluyente inerte de uso general, tal como agua purificada o EtOH. La composición líquida puede contener un adyuvante, tal como un agente solubilizante, un agente humectante o un agente de suspensión, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente aromático o un agente antiséptico además del diluyente inerte.

30 La inyección para la administración parenteral contiene un opalizador, suspensión o solución acuosa o no acuosa estéril. Como el disolvente acuoso, por ejemplo, se incluye agua destilada para inyección o una solución salina fisiológica. Los ejemplos de disolvente no acuoso incluyen alcoholes, tales como EtOH. Dicha composición también puede contener un agente de tonicidad, un agente antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un agente solubilizante. Estos se esterilizan por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, combinación de germicidas o irradiación de luz. Además, estos también pueden usarse en forma disuelta o suspendida en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de prepararse dando una composición sólida estéril y usarse entonces.

40 La preparación externa incluye pomada, escayola, crema, gelatina, cataplasma, pulverización, loción, gotas oculares y pomada ocular. La preparación externa contiene base de pomada, base de loción, solución acuosa o no acuosa, suspensión, emulsión o similares de uso general.

45 El agente transmucosa, tal un inhalador o una preparación nasal, se usa en estado líquido o semisólido, y puede prepararse de acuerdo con un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, un excipiente conocido o un ajustador de pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante o un espesante se pueden añadir adecuadamente. En la administración, se puede usar un dispositivo para una inhalación o insuflación apropiada. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar en forma de polvo solo o polvo de una mezcla formulada o en forma de solución o suspensión de una combinación de vehículos farmacéuticamente aceptables usando un dispositivo o pulverizador conocido, tal como un dispositivo medidor para inhalación de administración. El inhalador de polvo seco puede usarse para una administración única o múltiple, y puede usarse un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Como alternativa, el propelente apropiado, por ejemplo, puede encontrarse en forma de pulverizador de aerosol a presión o similares usando un gas adecuado tal como clorofluoroalcano o dióxido de carbono.

55 En el caso de administración oral general, la dosis diaria es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por peso, y preferentemente de 0,0001 mg/kg a 0,01 mg/kg por peso, y se administra una vez o por separado de 2 a 4 veces. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria es de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por peso, y se administra una vez o por separado varias veces al día. En el caso de un agente transmucosa, se administran de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por peso una vez o por separado varias veces al día. La dosis se determina apropiadamente teniendo en cuenta síntomas, edad, sexo, o similares dependiendo del caso individual.

60 Aunque se varía dependiendo de la vía de administración, forma farmacéutica, sitio de administración o tipo de

excipientes o aditivos, en un aspecto la composición farmacéutica de la presente invención contiene uno o más compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos en la cantidad de un 0,01 % en peso a un 100 % en peso, y de un 0,01 % en peso a un 50 % en peso, como principios activos.

- 5 El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes terapéuticos o agentes profilácticos para enfermedades para las que se considera que el compuesto de fórmula (I) anteriormente mencionado muestra eficacia. El uso de combinación correspondiente puede ser administración simultánea, administración continua separadamente, o administración a intervalos de tiempo deseados. La formulación para la administración simultánea puede ser un fármaco de combinación, y también se puede formular por separado.

10

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá con detalle un método de preparación de un compuesto de fórmula (I) con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos. Los procesos de producción de compuestos de partida se muestran en los Ejemplos de preparación. Además, el método de preparación del compuesto de fórmula (I) no se limita solamente a los métodos de preparación de ejemplos específicos mostrados a continuación, y el compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante una combinación de estos métodos de preparación o mediante métodos obvios para los expertos en la materia.

20

En los ejemplos, ejemplos de preparación y tablas posteriores, se pueden usar las siguientes abreviaturas.

Pr = número de ejemplo de preparación, Ej = número de ejemplo, Sin = método de preparación (el compuesto correspondiente representa un compuesto preparado en el mismo método que el método de preparación del compuesto del número de ejemplo o número de ejemplo de preparación descrito en esta columna), Str = fórmula estructural, Dat = datos fisicoquímicos, IEN+ = valor de m/z (representa (M+H)⁺ a menos que se especifique otra cosa) en IEN-EM, IEN- = valor de m/z (representa (M-H)⁻ a menos que se especifique otra cosa) en IEN-EM, RMN1 = δ (ppm) en RMN ¹H de 500 MHz en DMSO-d₆, y RMN2 = δ (ppm) en RMN ¹H de 400 MHz en DMSO-d₆. Hay un caso en el que el área de pico (el valor de la integral) del desplazamiento químico (δ) de RMN se representa mediante una fracción mediante la isomería de conformación de un compuesto. Por ejemplo, en Ej1, 7/5H representa un área de pico de una quinta parte de 7H.

25

Por ejemplo, en Ej2, la expresión Ej1 de Sin muestra que el compuesto de ejemplo de Ej2, que es una diana, se prepara en el mismo método que el método descrito en Ej1. Además, se muestra que HCl en la Fórmula Estructural es clorhidrato.

35

2 θ (°) representa el ángulo de difracción de los picos característicos en la difracción de rayos X de polvo. La difracción de rayos X en polvo se midió usando RINT-TTR II (RIGAKU Inc.) en unas condiciones de tubo: Cu, corriente del tubo: 300 mA, voltaje del tubo: 50 kV, anchura de muestreo: 0,020°, velocidad de exploración: 4°/min, longitud de onda: 1,54056 Å, intervalo de ángulo de difracción de medición (2 θ): 2,5° a 40°.

40

Por conveniencia, la concentración mol/l se representa como M. Por ejemplo, esto significa que una solución acuosa de NaOH 1 M es una solución acuosa de NaOH de 1 mol/l.

45 Ejemplo de preparación 1

A una mezcla de NaOH (5 g), agua (7 ml), TBAB (50 mg) y DMF (25 ml) se añadió monoclóhidrato de 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metanamina (1 g) bajo enfriamiento con hielo, y adicionalmente se añadió una solución de DMF (25 ml) de 1,3-dibromopropano (1,98 g) lentamente a la misma, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, el material insoluble se retiró por filtración, se llevó a cabo un lavado con tolueno y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (MeOH-cloroformo) para obtener 2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina (200 mg).

50

55 Ejemplo de preparación 2

A una mezcla de NaOH (1,1 g), agua (2 ml), TBAB (15 mg) y DMF (5 ml) se añadió monoclóhidrato de 1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)metanamina (300 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos a la misma temperatura. Se añadió adicionalmente una solución de DMF (5 ml) de 2-(clorometil)oxirano (230 μ l) a la misma, seguido de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente y durante 5 horas a 40 °C. A continuación, el material insoluble se retiró por filtración, se llevó a cabo un lavado con tolueno y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (MeOH-cloroformo) para obtener 2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-6-ol (85,3 mg).

60

65 Ejemplo de preparación 3

A una mezcla de NaOH (1,0 g), agua (3 ml), TBAB (17 mg) y DMF (10 ml) se añadió diclorhidrato de 1-[4-(4-fluorofenil)-

65

1H-imidazol-2-il)metanamina (446 mg) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos a la misma temperatura. Se añadió una solución de DMF (10 ml) de 1-bromo-3-cloropropano (250 µl) a la misma, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente y durante una noche a 50 °C. A continuación, el material insoluble se retiró por filtración, se llevó a cabo un lavado con tolueno y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH-cloroformo), con el fin de obtener 2-(4-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina (20,8 mg).

Ejemplo de preparación 4

10 A una solución de DMF (45 ml) de éster *terc*-butílico del ácido ({4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}metil)carbámico (3 g) se añadieron 1-bromo-3-cloropropano (0,95 ml) y K₂CO₃ (3,64 g), seguido de agitación durante una noche a 60 °C. A continuación, la solución de reacción se filtró mediante celite y los sólidos se lavaron con DMF (15 ml). Al filtrado se le añadió KOTBu (1,97 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 2 horas a la misma temperatura en una atmósfera de argón. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, seguido por extracción con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO₄ y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para obtener éster *terc*-butílico del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina-8(9H)-carboxílico (1,26 g).

Ejemplo de preparación 5

20 A una solución de ácido acético (9 ml) de 4-bencil-1-(5-fluoro-2-nitrofenil)-1,4-diazepan-2-ona (440 mg) se añadió hierro (286 mg), seguido de agitación durante 3 horas a 80 °C. A continuación, la solución de reacción se filtró mediante celite, el filtrado se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO₄, y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para obtener 2-bencil-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol (150 mg).

Ejemplo de preparación 6

30 A una solución de dioxano (15 ml) de 4-bencil-1,4-diazepan-2-ona (500 mg) se añadieron 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno (538 mg), Pd₂dba₃ (67 mg), xantphos (127 mg) y Cs₂CO₃ (1 g), seguido de agitación durante una noche a 100 °C en una atmósfera de argón. A continuación, se llevó a cabo la dilución con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre Na₂SO₄ y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para obtener 4-bencil-1-(5-fluoro-2-nitrofenil)-1,4-diazepan-2-ona (440 mg).

Ejemplo de preparación 7

40 A una solución de tolueno (30 ml) de éster 2-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]etílico del ácido [(*terc*-butoxicarbonil)amino]acético (3 g) se añadió acetato amónico (3,2 g), seguido de reflujo durante una noche. A continuación, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para obtener éster *terc*-butílico del ácido ({4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}metil)carbámico (2,6 g).

Ejemplo de preparación 8

50 A una solución de MeCN (60 ml) de N-(*terc*-butoxicarbonil)glicina (3 g) se añadieron 2-bromo-1-[4-(trifluorometil)fenil]etanona (4,57 g) y K₂CO₃ (2,4 g), seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se filtró mediante celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener éster 2-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]etílico del ácido [(*terc*-butoxicarbonil)amino]acético (6 g).

Ejemplo de preparación 9

55 A una solución de diclorometano (12,5 ml) de éster *terc*-butílico del ácido 2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina-8(9H)-carboxílico (1,25 g) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (4,1 ml), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, se realizó una concentración a presión reducida para obtener clorhidrato de 2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina (1,1 g).

Ejemplo de preparación 10

65 A una solución de EtOH (5,5 ml) de 2-bencil-8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol (140 mg) se añadió Pd al 10 %/C (50 mg), seguido de agitación durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. A continuación, la solución de reacción se filtró mediante celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 8-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol (97 mg).

Ejemplo de preparación 11

5 A una mezcla de 2-amino-3,4-difluorofenol (6,9 g) y dioxano (70 ml) se añadió CDI (10 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas a 60 °C. A continuación, se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de dilución con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para obtener 4,5-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (3,65 g).

10 Ejemplo de preparación 12

15 A una mezcla de 4,5-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (100 mg) y MeCN (2 ml) se añadieron K₂CO₃ (105 mg) y éster *terc*-butílico del ácido bromoacético (100 µl) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2,5 horas a 50 °C. A continuación, se añadió EtOAc a la mezcla de reacción, el sólido se recogió por filtración, seguido de lavado con EtOAc y secado a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para obtener éster *terc*-butílico del ácido (4,5-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (180 mg).

Ejemplo de preparación 13

20 A una mezcla de 4-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (27,2 g) y MeCN (500 ml) se añadieron K₂CO₃ (35,2 g) y éster *terc*-butílico del ácido bromoacético (27,6 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, un material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió un disolvente mixto de hexano-EtOAc (9:1) al residuo resultante y entonces el sólido obtenido se recogió por filtración, seguido de lavado con el disolvente mixto de hexano-EtOAc (9:1) para obtener éster *terc*-butílico del ácido (4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (42,6 g).

Ejemplo de preparación 14

30 A una solución de diclorometano (2 ml) de éster *terc*-butílico del ácido (4,5-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (166 mg) se añadió TFA (400 µl) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió hexano a la misma. Un sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó a presión reducida para obtener ácido (4,5-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il) acético (128 mg).

35 Ejemplo de preparación 15

40 A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (5 g) y diclorometano (14 ml) se añadió TFA (7 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una noche a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó a presión reducida para obtener ácido (4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (3,65 g).

Ejemplo de preparación 16

45 A una mezcla de ácido (4,5-difluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (80 mg) y diclorometano (1 ml) se añadieron HATU (140 mg) y DIPEA (120 µl), y se añadió una mezcla de 2-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-6-ol (80 mg) y diclorometano (2 ml) a la misma, seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a la misma. El sólido obtenido se recogió por filtración, y se lavó con agua y cloroformo para obtener 4,5-difluoro-3-[2-(6-hidroxi-2-fenil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)-2-oxoetil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (64 mg). El filtrado se lavó con agua y salmuera en este orden, y entonces se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (MeOH-cloroformo) para obtener 4,5-difluoro-3-[2-(6-hidroxi-2-fenil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)-2-oxoetil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (9,7 mg).

Ejemplo 1

55 A una mezcla de ácido (4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (656 mg) y diclorometano (20 ml) se añadieron HATU (1,29 g) y DIPEA (1,9 ml), seguido de agitación durante 3 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió clorhidrato de 2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina (1 g) a la misma, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de que la solución de reacción se diluyese con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera en este orden, y entonces se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (MeOH-cloroformo), y se purificó adicionalmente por CC sobre gel de sílice (EtOAc-hexano) para obtener 4-fluoro-3-(2-oxo-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)etil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (1,1 g).

65 La 4-fluoro-3-(2-oxo-2-[2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)etil]-1,3-

benzoxazol-2(3H)-ona preparada por el método anterior se cristalizó mediante la siguiente cristalización de (1) o (2).

(1) Una solución de EtOH (1,6 ml) de 4-fluoro-3-(2-oxo-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]etil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (230 mg) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El precipitado depositado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el cristal A01 (forma A01) de 4-fluoro-3-(2-oxo-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]etil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (51 mg).

(2) Una solución de EtOH (80 ml) de 4-fluoro-3-(2-oxo-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]etil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (39,5 g) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, el sólido obtenido llevando lentamente a cabo una concentración a presión reducida se secó para obtener el cristal A02 (forma A02) de 4-fluoro-3-(2-oxo-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]etil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (36 g).

Ejemplo 11

A una solución de diclorometano (10 ml) de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (230 mg) se añadieron 2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol (160 mg), WSC·HCl (220 mg) y HOBt (105 mg), seguido de agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (MeOH-cloroformo), y entonces el producto en bruto obtenido se solidificó con EtOAc-hexano para obtener 5-cloro-3-[2-(4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol-2(3H)-il)-2-oxoetil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (70 mg).

Ejemplo 12

A una solución de diclorometano (15 ml) de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (530 mg) se añadieron cloruro de oxalilo (1,18 g) y una cantidad catalítica de DMF bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, El residuo se disolvió en diclorometano (15 ml), Se añadieron 8,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol (400 mg) y TEA (1,6 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (MeOH-cloroformo) y se solidificó con EtOAc-hexano para obtener 5-cloro-3-[2-(8,9-dimetil-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol-2(3H)-il)-2-oxoetil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (453 mg).

Ejemplos 13 y 14

A una mezcla de diclorometano (1 ml) y 4,5-difluoro-3-[2-(6-hidroxi-2-fenil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)-2-oxoetil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (40 mg) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (80 µl) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 2 horas a la misma temperatura y durante 19 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, y entonces se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC sobre gel de sílice (MeOH-cloroformo) para obtener 4,5-difluoro-3-[2-(6-fluoro-2-fenil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)-2-oxoetil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (11,1 mg) y 4,5-difluoro-3-[2-oxo-2-(2-fenil-7H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)etil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (17,3 mg).

[Tabla 6]

n.º	Str	n.º	Str
Pr1		Pr5	
Pr1-1		Pr6	

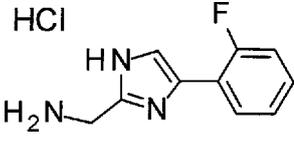
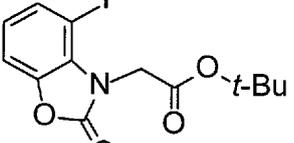
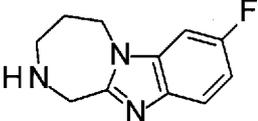
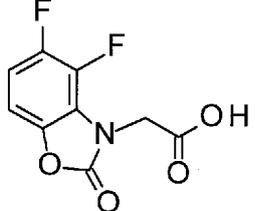
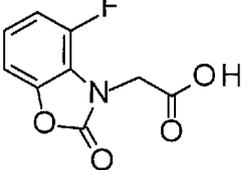
(continuación)

n.º	Str	n.º	Str
Pr2		Pr7	
Pr3		Pr7-1	
Pr3-1		Pr7-2	
Pr3-2		Pr8	
Pr3-3		Pr8-1	
Pr4		Pr8-2	

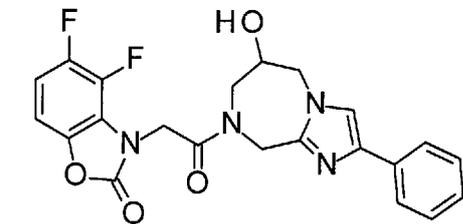
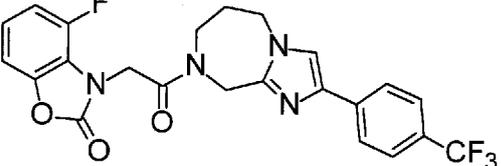
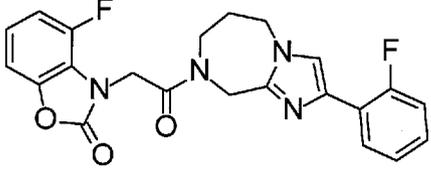
[Tabla 7]

n.º	Str	n.º	Str
Pr9		Pr11	
Pr9-1		Pr12	

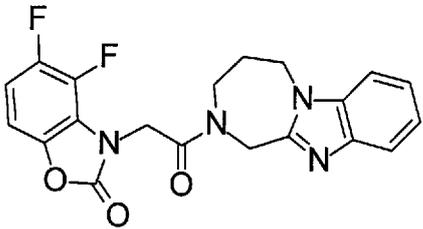
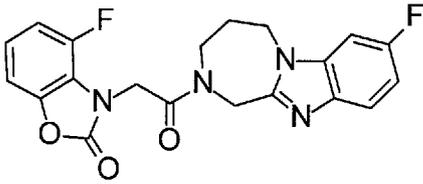
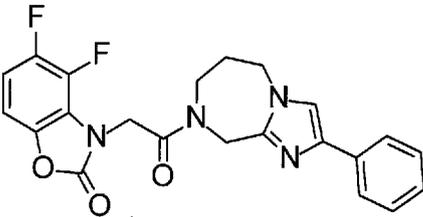
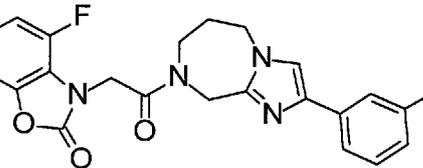
(continuación)

n.º	Str	n.º	Str
Pr9-2		Pr13	
Pr10		Pr14	
		Pr15	

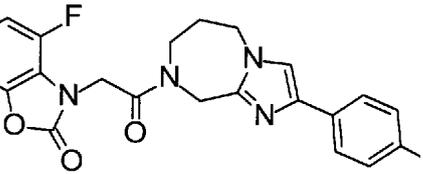
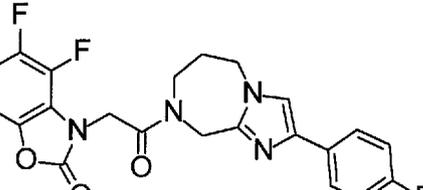
[Tabla 8]

n.º	Str
Pr16	
Ej1	
Ej2	

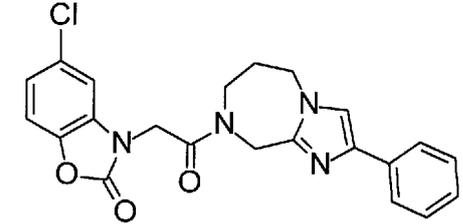
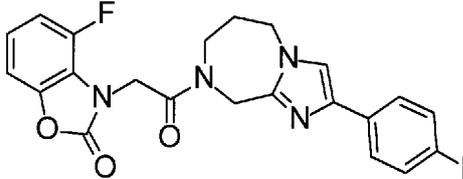
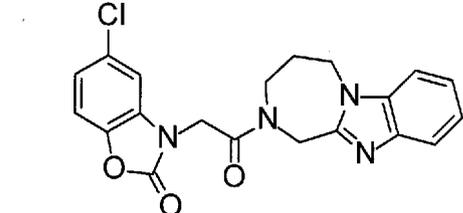
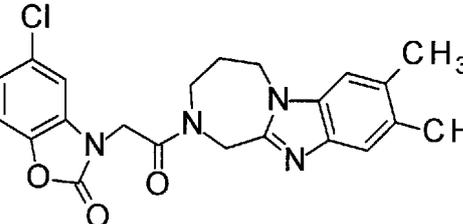
(continuación)

n.º	Str
Ej3	
Ej4	
Ej5	
Ej6	

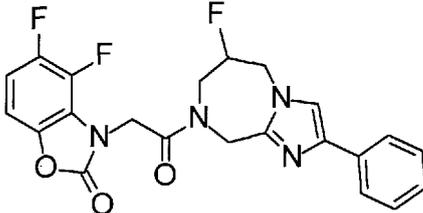
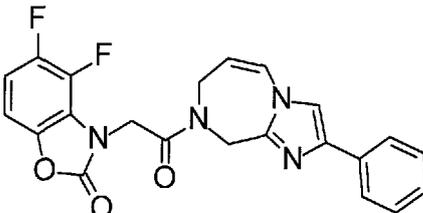
[Tabla 9]

n.º	Str
Ej7	
Ej8	

(continuación)

n.º	Str
Ej9	
Ej10	
Ej11	
Ej12	

[Tabla 10]

n.º	Str
Ej13	
Ej14	

ES 2 751 913 T3

[Tabla 11]

n.º	Sin	Dat	n.º	Sin	Dat
Pr1	Pr1	IEN+: 214	Pr8	Pr8	IEN-: 360 [M-H]-
Pr1-1	Pr1	IEN+: 216	Pr8-1	Pr8	ESI+: 334 [M+Na]+
Pr2	Pr2	IEN+: 230	Pr8-2	Pr8	ESI+: 334 [M+Na]+
Pr3	Pr3	IEN+: 232	Pr9	Pr9	IEN+: 282
Pr3-1	Pr3	IEN+: 232	Pr9-1	Pr9	IEN+: 192
Pr3-2	Pr3	IEN+: 248	Pr9-2	Pr9	IEN+: 192
Pr3-3	Pr3	IEN+: 232	Pr10	Pr10	IEN+: 206
Pr4	Pr4	IEN+: 382	Pr11	Pr11	IEN-: 170 [M-H]-
Pr5	Pr5	IEN+: 296	Pr12	Pr12	ESI+: 308 [M+Na]+
Pr6	Pr6	IEN+: 344	Pr13	Pr13	ESI+: 290 [M+Na]+
Pr7	Pr7	IEN+: 342	Pr14	Pr14	IEN+: 230
Pr7-1	Pr7	IEN+: 292	Pr15	Pr15	IEN+: 212
Pr7-2	Pr7	IEN+: 292	Pr16	Pr16	IEN+: 441

[Tabla 12]

n.º	Sin	Dat
Ej1	Ej1	IEN+: 475 RMN1 (ppm): 1,77-1,85 (m, 7/5H), 2,02-2,09 (m, 3/5H), 3,77-3,92 (m, 2H), 4,23-4,35 (m, 2H), 4,71-5,08 (m, 4H), 6,96-7,16 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 1H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,81-7,95 (m, 3H). Forma A01: 2 θ (°) = 6,7, 13,6, 15,2, 15,6, 18,5, 19,4, 20,4, 23,3, 25,5, 26,6. Forma A02: 2 θ (°) = 7,0, 9,4, 12,3, 15,8, 17,4, 18,9, 19,6, 21,3, 23,8, 25,0.
Ej2	Ej1	IEN+: 425 RMN1 (ppm): 1,75-1,83 (m, 7/5H), 1,99-2,06 (m, 3/5H), 3,77-3,91 (m, 2H), 4,27-4,36 (m, 2H), 4,73-5,05 (m, 4H), 6,96-7,15 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 4H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,94-8,07 (m, 1H).
Ej3	Ej1	IEN+: 399 RMN2 (ppm): 1,82-1,91 (m, 7/5H), 2,08-2,16 (m, 3/5H), 3,85-3,98 (m, 2H), 4,41-4,51 (m, 2H), 4,92 (s, 3/5H), 4,96 (s, 3/5H), 5,06 (s, 14/5H), 7,09-7,31 (m, 4H), 7,53-7,66 (m, 2H).
Ej4	Ej1	IEN+: 399 RMN2 (ppm): 1,80-1,89 (m, 7/5H), 2,06-2,15 (m, 3/5H), 3,83-3,98 (m, 2H), 4,38-4,50 (m, 2H), 4,86-5,08 (m, 4H), 6,91-7,27 (m, 4H), 7,49-7,67 (m, 2H).
Ej5	Ej1	IEN+: 425 RMN2 (ppm): 1,76-1,84 (m, 7/5H), 2,00-2,08 (m, 3/5H), 3,77-3,90 (m, 2H), 4,20-4,29 (m, 2H), 4,71-5,07 (m, 4H), 7,10-7,38 (m, 5H), 7,56-7,75 (m, 3H).
Ej6	Ej1	IEN+: 425
Ej7	Ej1	IEN+: 441
Ej8	Ej1	IEN+: 443
Ej9	Ej1	IEN+: 423
Ej10	Ej1	IEN+: 425
Ej11	Ej11	IEN+: 397
Ej12	Ej12	IEN+: 425
Ej13	Ej13, Ej14	IEN+: 443
Ej14	Ej13, Ej14	IEN+: 423

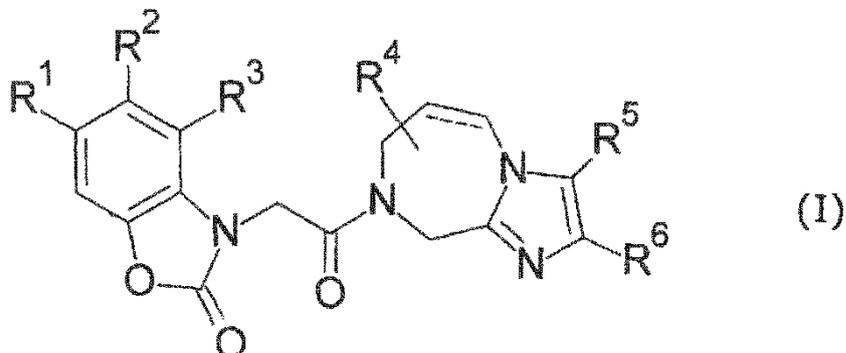
Aplicabilidad industrial

- 5 Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una acción PAM sobre un receptor de dopamina D1 y se espera que sea un agente para su uso en prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, CIAS, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, TDAH, drogodependencia, o similares.

REIVINDICACIONES

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

5 [Quím. 1]



en la fórmula

- 10 R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior;
 R^4 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior;
 R^5 es H;
 R^6 es fenilo que puede estar sustituido; o
- 15 R^5 y R^6 pueden formar un anillo de benceno que puede estar sustituido, junto con átomos de carbono a los que están unidos; y
 ---- es un enlace sencillo o un enlace doble; y
 el término "inferior" se refiere a 1 a 6 átomos de carbono.
- 20 2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 es H, y R^6 es fenilo que puede estar sustituido.
3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde ---- es un enlace sencillo.
- 25 4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^4 es H.
5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^1 es H, R^2 es H o halógeno, y R^3 es halógeno.
- 30 6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^6 es fenilo que puede estar sustituido con uno a cuatro R^{A1} que son iguales o diferentes entre sí, y
 R^{A1} es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, -CN, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alquileno inferior-O-alquilo inferior, -C(=O)-alquilo inferior y -C(=O)-alquileno inferior-CN.
- 35 7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^6 es fenilo que puede estar sustituido con un R^{A2} , y R^{A2} es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior y haloalquilo inferior.
- 40 8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^2 es H.
9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^6 es fenilo que puede estar sustituido con un R^{A2} en una posición para con respecto a su enlace.
- 45 10. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 4-fluoro-3-(2-oxo-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]etil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,
 4-fluoro-3-{2-[2-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil}-1,3-benzoxazol-
 2(3H)-ona,
 3-[2-(4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol-2(3H)-il)-2-oxoetil]-4,5-difluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-
 ona,

- 5 4-fluoro-3-[2-(8-fluoro-4,5-dihidro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzoimidazol-2(3H)-il)-2-oxoetil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,
4,5-difluoro-3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)etil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,
4-fluoro-3-{2-[2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil}-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona, y
3-{2-[2-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil}-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona.
- 10 11. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 15 4-fluoro-3-(2-oxo-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]etil}-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,
4-fluoro-3-{2-[2-(2-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil}-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,
4,5-difluoro-3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il)etil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona,
4-fluoro-3-{2-[2-(3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil}-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona, y
20 3-{2-[2-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil}-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona.
- 25 12. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es 4-fluoro-3-(2-oxo-2-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]etil}-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona.
13. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto es 3-{2-[2-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a][1,4]diazepin-8(9H)-il]-2-oxoetil}-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona.
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que es un modulador alostérico positivo del receptor de dopamina D1.
- 35 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que es una composición farmacéutica para su uso en prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia (CIAS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o drogodependencia.
- 40 17. Compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, síntoma negativo de esquizofrenia, deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia (CIAS), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o drogodependencia.