

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 413/12 (2017.01) **C07D 403/12** (2017.01)
C07D 417/12 (2017.01) **A61K 31/423** (2017.01)
A61K 31/428 (2017.01) **A61K 31/498** (2017.01)
A61P 25/14 (2017.01) **A61P 25/16** (2017.01)
A61P 25/28 (2017.01) **A61P 25/36** (2017.01)

(22) Data de pedido: **2014.04.18**

(30) Prioridade(s): **2013.04.18 JP 2013087151**

(43) Data de publicação do pedido: **2016.02.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.10.25**
246/2017

(73) Titular(es):

ASTELLAS PHARMA INC.

5-1, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-KU

TOKYO 103-8411

JP

(72) Inventor(es):

SHIMPEI KAWAKAMI

JP

RYOTA SHIRAKI

JP

TAKAHIKO TOBE

JP

HIROYUKI MORITOMO

JP

MAKOTO OHMIYA

JP

(74) Mandatário:

VASCO STILLWELL DE ANDRADE

RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTO DE AMIDA DE ÁCIDO ACÉTICO HETEROCÍCLICO**

(57) Resumo:

UM COMPOSTO QUE É ÚTIL COMO UM MODULADOR ALOSTÉRICO POSITIVO DO RECETOR DE DOPAMINA D1 (D1 PAM) É FORNECIDO. (MEIOS DE SOLUÇÃO) OS PRESENTES INVENTORES ESTUDARAM UM COMPOSTO QUE TEM UMA ATIVIDADE MODULADORA ALOSTÉRICA POSITIVA DO RECETOR DE DOPAMINA D1 E É ÚTIL COMO UM INGREDIENTE ATIVO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA PREVENIR E/OU TRATAR COMPROMETIMENTO COGNITIVO, SINTOMAS NEGATIVOS DE ESQUIZOFRENIA, DOENÇA DE PARKINSON, DOENÇA DE ALZHEIMER, DOENÇA DE HUNTINGTON, ADIÇÕES A DROGAS OU SEMELHANTES E ASSIM DESCOBRIRAM QUE UM COMPOSTO ACETAMIDA HETEROCÍCLICO TEM UMA ATIVIDADE MODULADORA ALOSTÉRICA POSITIVA DO RECETOR DE DOPAMINA D1, COMPLETANDO ASSIM A PRESENTE INVENÇÃO. O COMPOSTO ACETAMIDA HETEROCÍCLICO DA PRESENTE INVENÇÃO TEM UMA ATIVIDADE MODULADORA ALOSTÉRICA POSITIVA DO RECETOR DE DOPAMINA D1 E PODE SER UTILIZADO COMO UM AGENTE PARA PREVENIR E/OU TRATAR COMPROMETIMENTO COGNITIVO, SINTOMAS NEGATIVOS DE ESQUIZOFRENIA, DOENÇA DE PARKINSON, DOENÇA DE ALZHEIMER, DOENÇA DE HUNTINGTON, ADIÇÕES A DROGAS OU SEMELHANTES.

RESUMO

COMPOSTO DE AMIDA DE ÁCIDO ACÉTICO HETEROCÍCLICO

Um composto que é útil como um modulador alostérico positivo do recetor de dopamina D1 (D1 PAM) é fornecido. [Meios de solução] Os presentes inventores estudaram um composto que tem uma atividade moduladora alostérica positiva do recetor de dopamina D1 e é útil como um ingrediente ativo de uma composição farmacêutica para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, adições a drogas ou semelhantes e assim descobriram que um composto acetamida heterocíclico tem uma atividade moduladora alostérica positiva do recetor de dopamina D1, completando assim a presente invenção. O composto acetamida heterocíclico da presente invenção tem uma atividade moduladora alostérica positiva do recetor de dopamina D1 e pode ser utilizado como um agente para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, adições a drogas ou semelhantes.

DESCRIÇÃO

COMPOSTO DE AMIDA DE ÁCIDO ACÉTICO HETEROCÍCLICO

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um composto de acetamida heterocíclico que é útil como um ingrediente ativo de uma composição farmacêutica, em particular, uma composição farmacêutica para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, adições a drogas ou semelhantes.

Técnica anterior

Os recetores de dopamina são um tipo de recetores acoplados à proteína G que estão presentes no sistema nervoso central. Os recetores de dopamina são classificados na família semelhante ao recetor D1 de dopamina e na família semelhante ao recetor D2 de dopamina. Os recetores de Dopamina D1 e D5 nos recetores de dopamina pertencem à família semelhante ao recetor D1 de dopamina Além disso, Os recetores de dopamina D2, D3 e D4 pertencem à família semelhante ao recetor D2 de dopamina.

Foi relatado que o recetor de dopamina D1 é acoplado com Gals, que é uma proteína G de promoção, ativando assim uma adenilato ciclase e aumentando a produção de AMPc intracelular para promover a atividade de uma proteína quinase A e exercer várias funções (Medicinal Research Reviews, 2009, 29(2), p.272-294).

Há um relatório sugerindo que em pacientes com esquizofrenia, os recetores D1 da dopamina são significativamente diminuídos em uma parte do lóbulo frontal chamado córtex pré-frontal e que o grau de diminuição nos recetores D1 da dopamina está correlacionado com a intensidade dos sintomas negativos da esquizofrenia ou o desempenho do teste de classificação de cartão de

Wisconsin que é um teste sobre funções do lobo frontal e, como resultado, a diminuição dos recetores D1 da dopamina no córtex pré-frontal desempenha um papel importante no comprometimento cognitivo ou nos sintomas negativos da esquizofrenia (*Nature*, 1997, Fev 13, 385(6617), p.634-636).

Há relatos sugerindo que os agonistas do recetor da dopamina D1 são úteis nos modelos de comprometimento cognitivo (*European Neuropsychopharmacology*, 2009, 19(6), p.440-450; *Psychopharmacology*, 2010, 210(3), p.407-418; *Molecular Pharmacology*, 2007, 71(6), p.1598-1609).

Há também relatórios sugerindo que os recetores da dopamina D1 estão envolvidos em sintomas negativos de esquizofrenia (*The American Journal of Psychiatry*, 2002, 159(5), p.761-767; *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39(3), p.115-116).

Consequentemente, os agonistas do recetor da dopamina D1 são esperados como um agente para melhorar o comprometimento cognitivo ou sintomas negativos da esquizofrenia estimulando os recetores D1 da dopamina no córtex pré-frontal.

Há também relatórios que sugerem a possibilidade de aplicar agonistas do recetor D1 da dopamina à doença de Parkinson (*Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(11), p.1582-1591) ou doença de Alzheimer (*The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(5), p.3270-3276).

Além disso, há relatos de que os agonistas do recetor de dopamina D1 exibem eficácia com os respetivos modelos animais com doença de Huntington (*Neurodegenerative Diseases*, 2011, 8(4), p.230-239) ou adições a drogas (*Neuroscience Letters*, 2012, 513(2), p.214-218).

Além disso, há também uma sugestão da possibilidade de aplicar agonistas do recetor de dopamina D1 ao comprometimento cognitivo no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (DDAH) (*Neuropsychologia*, 2013, 51(2), p.235-266).

Consequentemente, os compostos que estimulam os recetores D1 da dopamina são considerados promissores como um fármaco para prevenir e/ou tratar doenças tais como deficiência cognitiva, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, adições a drogas ou semelhantes.

Existem casos em que os agonistas do recetor da dopamina D1 também são utilizados como anti-hipertensivos periféricos (The New England Journal of Medicine, 2001, 345(21), p.1548). Por outro lado, por exemplo, existe um relatório de que a di-hidrexidina, que é um agonista do recetor da dopamina D1, tem efeitos colaterais que afetam a pressão arterial (Clinical Neuropharmacology, 1998, 21(6), p.339-343).

Os recetores acoplados a proteína G foram estudados como um alvo importante para a descoberta de medicamentos durante um longo período de tempo. Nos últimos anos, verificou-se que muitos recetores acoplados à proteína G possuem locais alostéricos diferentes dos locais do ligando ortostérico (ACS Chemical Biology, 2008, 3(9), p. 530-541). Consequentemente, a descoberta de fármacos que visa um sítio alostérico num recetor acoplado a proteína G como um alvo de descoberta de fármacos foi estudada ativamente (British Journal of Pharmacology, 2012, 165(6), p.1659-1669).

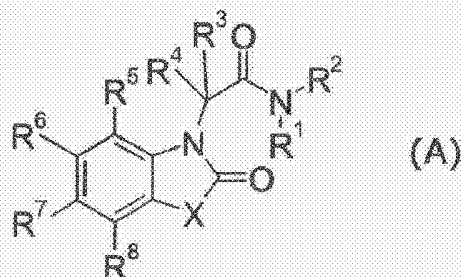
Um modulador alostérico positivo (a seguir no presente documento referido como PAM em alguns casos) é um composto que se liga a um local que não seja um local ao qual um ligando endógeno se liga em relação a um recetor, aprimorando deste modo a função do recetor. O PAM não aumenta a função do recetor em si, mas aumenta a função do recetor na presença de um ligando.

Como tal, um PAM do recetor D1 da dopamina (a seguir no presente documento referido como D1 PAM em alguns casos) tem uma atividade moduladora alostérica positiva do recetor

de dopamina D1, pode ser utilizado para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington adições a drogas, e semelhantes e espera-se que seja útil como um medicamento com menos efeitos colaterais, em comparação com os agonistas do recetor da dopamina D1.

No Documento de Patente 1, é relatado que um composto de fórmula (A) tem ação agonista do recetor de benzodiazepina $\omega 3$. Nas Reivindicações, é descrito um antidepressivo ou ansiolítico. No entanto, não existe uma divulgação específica do composto da presente invenção.

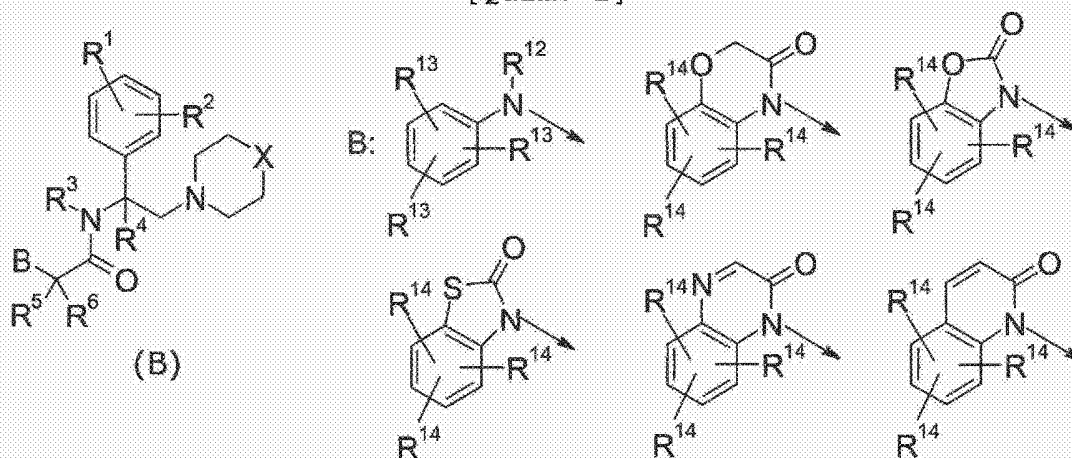
[Quím. 1]



(em que R^1 e R^2 , cada um, independentemente representa H, um grupo alquilo que pode ser substituído ou semelhantes. X representa O, S, NR^{10} ou $CR^{11}R^{12}$. Consultar esta publicação para os outros símbolos).

No Documento de Patente 2, é relatado que um composto da fórmula (B) exibe uma ação agonista e inibidora de urotensina II e é útil na insuficiência cardíaca congestiva ou semelhante.

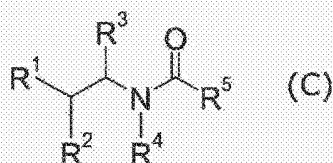
[Quím. 2]



(Consultar esta publicação para os símbolos na fórmula).

No Documento de Patente 3, é relatado que um composto da fórmula (C) exibe uma ação agonista e/ou agonista inversa do canabinoide 1 e é útil como um agente funcional central ou semelhante.

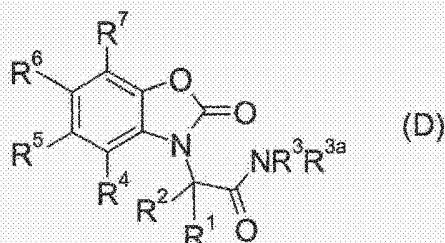
[Quím. 3]



(em que R¹ e R² são, cada um, alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo ou semelhante. Consultar esta publicação para os outros símbolos).

No Documento de Patente 4, é relatado que um composto da fórmula (D) é útil para tratar e/ou prevenir distúrbios do movimento e/ou flutuações de movimento.

[Quím. 4]

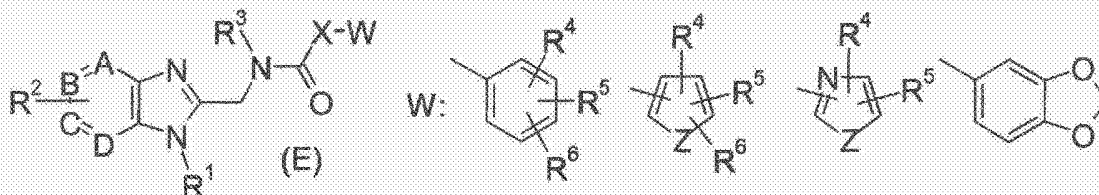


(em que R³ e R^{3a} são, cada um, H ou C₁₋₄ alquilo não

substituído. Consultar esta publicação para os outros símbolos).

No Documento de Patente 5, é relatado que um composto da fórmula (E) é útil para tratar e/ou prevenir ansiedade, depressão, comprometimento cognitivo ou semelhante como um modulação de GABA_A.

[Quím. 5]



(na qual A, B, C e D representam N ou CH. X é uma ligação, CH₂ ou CHCH. R¹ é Ph, C₁₋₆ alquilo ou semelhante. Consultar esta publicação para os outros símbolos).

Técnica Relacionada

Documento de Patente

[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

[Documento de patente 5] WO 00/59905

Divulgação da Invenção

Problemas a Serem Resolvidos pela Invenção

Um composto que é útil como um ingrediente ativo de uma composição farmacêutica, em particular, uma composição farmacêutica para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas é fornecida.

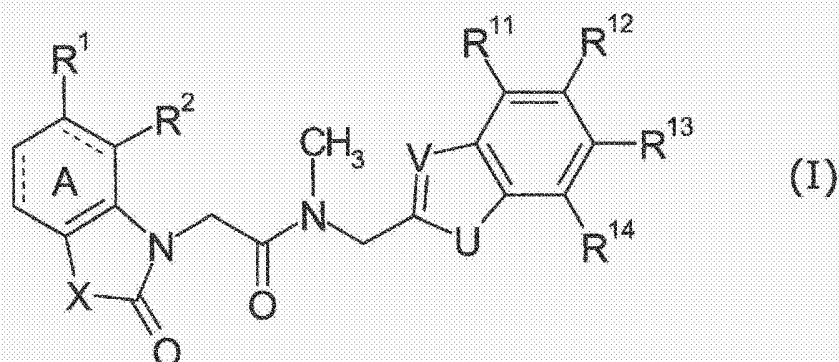
Meios para a Resolução dos Problemas

Os presentes inventores conduziram estudos extensivos sobre um composto que tem uma atividade moduladora alostérica positiva num recetor D1 da dopamina e, como resultado, eles descobriram que o composto acetamida

heterocíclico da presente invenção tem uma atividade moduladora alostérica positiva sobre um recetor D1 de dopamina, completando assim a presente invenção.

Isto é, a presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo e uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo e um excipiente.

[Quím. 6]



(em que

o anel A é um anel de benzeno,

R¹ é alquilo de cadeia curta, halogéneo, halogeno-alquilo de cadeia curta ou -O-halogeno-alquilo de cadeia curta,

R² é H ou halogéneo,

R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ são os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H, alquilo de cadeia curta, halogéneo, halogeno-alquilo de cadeia curta, cicloalquilo, O-alquilo de cadeia curta ou -O-halogeno-alquilo de cadeia curta,

U é NR¹⁵ ou O,

V é CH ou N,

no caso em que U é O, V é N,

R¹⁵ é H, alquilo de cadeia curta ou alquilenos de cadeia curta-OH e

X é O).

Além disso, a menos que seja especificamente descrito de outra forma, quando os símbolos numa fórmula na presente memória descritiva forem também utilizados noutras fórmulas, os mesmos símbolos denotam os mesmos

significados.

Além disso, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas, que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo.

Além disso, a dita composição farmacêutica inclui um agente para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas, que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo.

Além disso, a presente invenção refere-se a:

- (1) utilização de um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo para o fabrico de uma composição farmacêutica para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas;
- (2) utilização de um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas;
- (3) um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas; e
- (4) um método para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas, que compreende administrar a um indivíduo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo.

A este respeito, o "indivíduo" refere-se a um ser

humano ou outro animal que necessite de prevenção ou tratamento, e em uma certa forma de realização, um ser humano que necessita prevenção ou tratamento.

Efeitos da Invenção

Um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo tem uma atividade moduladora alostérica positiva do recetor de dopamina D1 e pode ser utilizado como um agente para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, adições a drogas ou semelhantes.

Formas de Realização para Levar a Cabo a Invenção

A seguir no presente documento, a presente invenção será descrita em detalhe. Na definição da presente memória descritiva, "alquilo" e "alquilenos" significam cadeias de hidrocarboneto saturadas, lineares ou ramificadas.

O "alquilo de cadeia curta" é um alquilo tendo de 1 a 6 átomos de carbono (a seguir no presente documento também referido como C₁₋₆), por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo ou semelhantes; noutra forma de realização, C₁₋₄alquilo; ainda noutra forma de realização, metilo ou etilo; e ainda noutra forma de realização adicional, metilo.

O "alquilenos de cadeia curta" é um C₁₋₆ alquilenos, por exemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 2,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileni ou semelhante; noutra forma de realização, C₁₋₄ alquilenos; ainda noutra forma de realização, etileno ou 2,2-dimeiletileno; e ainda noutra forma de realização adicional, etileno.

O "halogéneo" significa F, Cl, Br ou I.

O "halogeno-alquilo de cadeia curta" é C₁₋₆ alquilo substituído com um ou mais átomos de halogéneo; noutra

forma de realização, C₁₋₆ alquilo substituído com de 1 a 5 átomos de halogéneo; e ainda noutra forma de realização, CF₃.

O "cicloalquilo" é um grupo de anel de C₃₋₁₀ hidrocarboneto saturado, que pode ter uma ponte, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo ou semelhante; noutra forma de realização, C₃₋₆ cicloalquilo; e ainda noutra forma de realização, ciclopropilo.

Formas de realização da presente invenção são mostradas abaixo.

(1) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), R¹ é halogéneo, halogeno-alquilo de cadeia curta ou -O-halogeno-alquilo de cadeia curta; noutra forma de realização, o composto ou um sal do mesmo, em que R¹ é halogéneo ou halogeno-alquilo de cadeia curta; ainda noutra forma de realização, o composto ou um sal do mesmo, em que R¹ é halogéneo; ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R¹ é Cl; ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R¹ é halogeno-alquilo de cadeia curta; ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R¹ é CF₃; e ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R¹ é OCF₃.

(2) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), R² é H ou F; noutra forma de realização, o composto ou um sal do mesmo, em que R² é H; ainda noutra forma de realização, o composto ou um sal do mesmo, em que R² é halogéneo; e ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R² é F.

(3) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ são os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H, halogéneo, halogeno-alquilo de cadeia curta, cicloalquilo ou -O-halogeno-alquilo de cadeia

curta; noutra forma de realização, o composto ou um sal do mesmo, na qual R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H, halogéneo ou halogeno-alquilo de cadeia curta; ainda noutra forma de realização, o composto ou um sal do mesmo, na qual R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H ou halogeno-alquilo de cadeia curta; ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R^{12} é halogéneo ou halogeno-alquilo de cadeia curta e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H; ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R^{12} é halogeno-alquilo de cadeia curta e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H; ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R^{12} é halogéneo e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H; ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R^{12} é halogéneo ou CF_3 e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H; e ainda noutra forma de realização adicional, o composto ou um sal do mesmo, em que R^{12} é CF_3 e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H.

(1) (4) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), U é NR^{15} e V é N.

(5) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), R^{15} é H ou -alquileno de cadeia curta-OH; noutra forma de realização, o composto ou um sal do mesmo, em que R^{15} é H; e ainda noutra forma de realização, o composto ou um sal do mesmo, em que R^{15} é -alquileno de cadeia curta-OH.

(6) O composto ou um sal do mesmo, incluindo uma combinação de dois ou mais dos grupos descritos em (1) a (5) na fórmula (I).

Exemplos do composto que é uma combinação das formas de realização em (6) incluem o seguinte.

(7) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), R^1 é halogéneo, halogeno-alquilo de cadeia curta ou -O-halogeno-alquilo de cadeia curta e R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} são, cada um, os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H,

halogéneo, halogeno-alquilo de cadeia curta, cicloalquilo ou -O-halogeno-alquilo de cadeia curta.

(8) O composto ou um sal do mesmo em (7) em que R^{15} é H ou -alquilenos de cadeia curta-OH.

(9) O composto ou um sal do mesmo em (8) em que R^1 é halogéneo ou halogeno-alquilo de cadeia curta.

(10) O composto ou um sal do mesmo em (9) em que R^{11} , R^{12} , R^{13} e R^{14} são os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H, halogéneo ou halogeno-alquilo de cadeia curta.

(11) O composto ou um sal do mesmo em (10) em que R^{12} é halogéneo ou halogeno-alquilo de cadeia curta e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H.

(12) O composto ou um sal do mesmo em (10) em que R^{12} é halogeno-alquilo de cadeia curta e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H.

(13) O composto ou um sal do mesmo em (10) em que R^{12} é halogéneo e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H.

(14) O composto ou um sal do mesmo em (10) em que R^{12} é halogéneo ou CF_3 e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H.

(15) O composto ou um sal do mesmo em (10) em que R^{12} é CF_3 e R^{11} , R^{13} e R^{14} são H.

(16) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), R^1 é halogéneo, R^2 é H, R^{12} é halogeno-alquilo de cadeia curta, R^{11} , R^{13} e R^{14} são H, U é NR^{15} , V é N e R^{15} é H.

(17) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), R^1 é halogéneo, R^2 é halogéneo, R^{12} é halogeno-alquilo de cadeia curta, R^{11} , R^{13} e R^{14} são H, U é NR^{15} V é N e R^{15} é H.

(18) O composto ou um sal do mesmo, em que na fórmula (I), R^1 é halogéneo, R^2 é H, R^{12} é halogéneo, R^{11} , R^{13} e R^{14} são H, U é NR^{15} , V é N e R^{15} é H.

Exemplos dos compostos específicos incluídos na presente invenção incluem os seguintes compostos e sais dos mesmos:

2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-[[5-

(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metilo acetamida,
 N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-
 1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida,
 2-(5-cloro-4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-
 metil-N-{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-
 il]metil}acetamida,
 N-[(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-
 1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida ou
 N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-N-metil-2-[2-oxo-
 5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetamida.

Outras formas de realização dos exemplos dos compostos específicos incluídos na presente invenção incluem os seguintes compostos e sais dos mesmos:

Cloridrato de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-
 N-metil-N-{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-
 il]metil}acetamida,
 2-(5-cloro-4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-
 metil-N-{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-
 il]metil}acetamida ou
 N-[(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-
 1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida.

O composto da fórmula (I) pode existir na forma de tautómeros ou isómeros geométricos dependendo do tipo de substituintes. Na presente memória descritiva, o composto da fórmula (I) será descrito em apenas uma forma isomérica, a presente invenção inclui ainda quaisquer outros isómeros, formas isoladas dos isómeros ou uma mistura dos mesmos.

Além disso, o composto de fórmula (I) pode ter átomos de carbono assimétricos em alguns casos e, conseqüentemente, pode existir na forma de isómeros óticos baseados nos mesmos. A presente invenção inclui tanto uma forma isolada dos isómeros óticos do composto da fórmula (I) como uma mistura dos mesmos.

Além disso, a presente invenção também inclui um profármaco farmacologicamente aceitável do composto

representado pela fórmula (I). O profármaco farmacologicamente aceitável é um composto que tem um grupo que pode ser convertido num grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo carboxilo ou semelhantes através de solvólise ou sob condições fisiológicas. Exemplos do grupo que forma o profármaco incluem os grupos descritos em Prog. Med., 5,2157-2161 (1985) e "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Molecular Design, 163-198.

Adicionalmente, o sal do composto da fórmula (I) pode formar um sal de adição de ácido ou um sal com uma base dependendo do tipo de substituintes e tais sais estão incluídos na presente invenção desde que sejam sais farmacologicamente aceitáveis. Exemplos específicos dos mesmos incluem sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico e ácido fosfórico e com ácidos orgânicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido aspártico, e ácido glutâmico e sais com bases inorgânicas tais como sódio, potássio, magnésio, cálcio e alumínio ou bases orgânicas tais como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina e ornitina, sais com vários aminoácidos tais como acetileucina e derivados de aminoácidos, bem como sais de amônio.

Além disso, a presente invenção também inclui vários hidratos ou solvatos e substâncias polimórficas cristalinas do composto da fórmula (I) e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo. Além disso, a presente invenção também inclui compostos marcados com vários isótopos radioativos

ou não radioativos.

A "atividade moduladora alostérica positiva" significa uma atividade que aumenta a função recetora por ligação a um sítio que não seja um sítio ao qual um ligando endógeno se liga em relação a um recetor.

O "modulador alostérico positivo" significa um composto com uma atividade moduladora alostérica positiva. Por exemplo, no Exemplo de Teste 1, significa um composto que desloca uma curva de dose-resposta da dopamina para a esquerda.

O PAM não melhora a função do recetor em si, mas melhora a função do recetor na presença de um ligando.

Além disso, As doenças na presente memória descritiva são nomeadas com referência ao "ICD10", que é a Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (OMS), 5ª edição do Diagnostic and Statistical Manual (DSM-5) of Mental Disorders in American Psychiatric Association (APA), e/ou Societas Neurologica Japonica: Guideline.

A "esquizofrenia" é uma doença caracterizada por comprometimento de uma variedade de funções mentais, tais como cognição, emoção, motivação, comportamento e ego-consciência. Os sintomas da mesma são classificados em sintomas positivos, sintomas negativos e comprometimentos cognitivos. Os sintomas positivos são, por exemplo, sintomas tais como alucinação e delírio. Os sintomas negativos são, por exemplo, retraimento social ou aplanamento emocional. Os comprometimentos cognitivos são, por exemplo, distúrbio de pensamento formal ou disfunção de memória de trabalho.

Na presente memória descritiva, os "sintomas negativos de esquizofrenia" significam os sintomas negativos em esquizofrenia.

(Métodos de preparação)

O composto da fórmula (I) e um sal do mesmo podem ser

preparados utilizando as características com base na estrutura básica ou o tipo de substituintes dos mesmos e pela aplicação de vários métodos de síntese conhecidos. Durante a preparação, a substituição do grupo funcional relevante com um grupo de proteção adequado (um grupo que pode ser facilmente convertido no grupo funcional relevante) no estágio dos materiais de partida ou intermediários pode ser eficaz dependendo do tipo do grupo funcional na tecnologia de produção em alguns casos. O grupo de proteção para tal grupo funcional pode incluir, por exemplo, os grupos de proteção descritos em "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edição, 2006)", P. G. M. Wuts and T. W. Greene, e um desses pode ser selecionado e utilizado conforme for necessário dependendo das condições de reação. Neste tipo de método, o composto desejado pode ser obtido introduzindo o grupo de proteção, levando a cabo a reação e eliminando o grupo de proteção conforme for necessário.

Além disso, os profármacos do composto de fórmula (I) podem ser preparados pela introdução de um grupo específico no estágio a partir do material de partida a um intermediário ou levando a cabo a reação utilizando o composto obtido da fórmula (I), assim como no caso do grupo de proteção mencionado anteriormente. A reação pode ser levada a cabo utilizando métodos conhecidos para um perito na especialidade, tais como esterificação ordinária, amidação, desidratação e semelhantes.

A seguir no presente documento, serão descritos métodos representativos para o composto da fórmula (I). Cada processo de produção também pode ser levado a cabo com referência às Referências anexas na presente descrição. Além disso, os métodos de preparação da presente invenção não são limitados aos exemplos conforme mostrados abaixo.

Na presente memória descritiva, as seguintes abreviaturas podem ser utilizadas em alguns casos.

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

nBuLi = n-butil lítio, CDI = 1,1'-carbonilbis(1H-imidazol), DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno, DIPEA=N,N-diisopropiletilamina, DMAP=N,N-dimetil-4-aminopiridina, DMSO = sulfóxido de dimetilo, DPPA = difenilfosforil azida, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, K⁺tBu = terc-butóxido de potássio, NMM = N-metil morfolina, NMP = N-metil-2-pirrolidona, Pd/C = paládio suportado em carbono, TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoracético, WSC.HCl = cloridrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida.

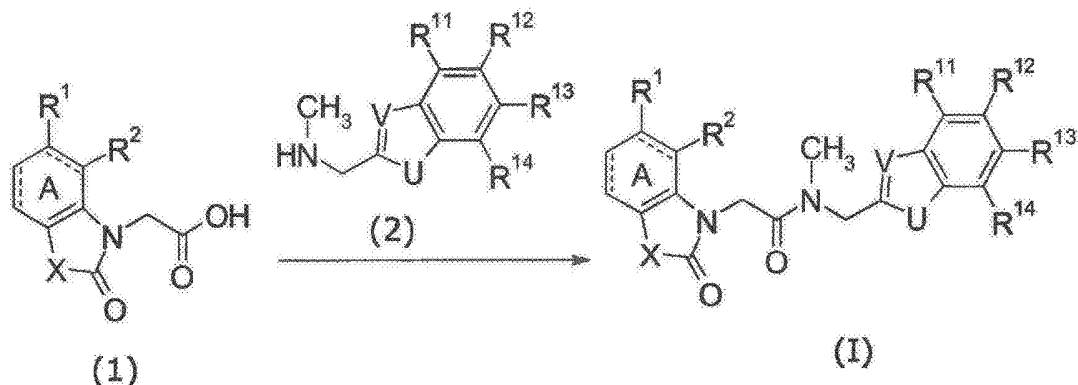
salmoura = uma solução aquosa saturada de NaCl, MgSO₄ = sulfato de magnésio anidro, Na₂SO₄ = sulfato de sódio anidro.

abreviaturas podem ser utilizadas em alguns casos nas fórmulas estruturais ou grupos na presente memória descritiva.

Boc = terc-butoxicarbonilo, tBu = terc-butilo, Et = etilo, Me = metilo, MOM = metoximetilp, TBS = terc-butildimetilsililo.

(Processo de Produção 1)

[Quím. 7]



O composto de fórmula (I) pode ser preparado por meio

da amidação de um composto (1) e um composto (2).

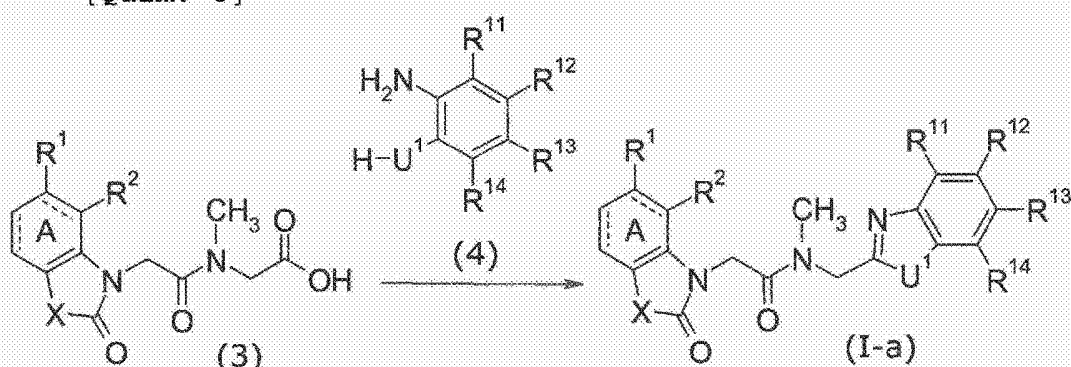
Nesta reação, o composto (1) e o composto (2) são utilizados em quantidades equivalentes, ou um destes numa quantidade em excesso, e uma mistura destes é agitada num intervalo desde o arrefecimento até o aquecimento, preferentemente a uma temperatura desde $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ até $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, normalmente durante 0,1 horas a 5 dias, num solvente que é inerte à reação, na presença de um agente de condensação. O solvente utilizado não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno ou semelhante, hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou semelhantes, éteres tais como THF ou semelhantes, DMF, NMP, DMSO, EtOAc, MeCN ou água e uma mistura dos mesmos. Exemplos dos agentes de condensação incluem, mas não são limitados a, WSC.HCl, DCC, CDI, DPPA e POCl_3 . Em alguns casos, pode ser preferível para a reação utilizar um aditivo (por exemplo, HOBt). É vantajoso em alguns casos para o progresso suave da reação levar a cabo a reação na presença de bases orgânicas tais como TEA, DIPEA, NMM ou semelhantes ou bases inorgânicas tais como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , KOH ou semelhantes.

Além disso, também é possível utilizar um método em que o composto (1) é convertido ao derivado reativo do mesmo e depois feito reagir com o composto (2). Exemplos do derivado reativo do ácido carboxílico incluem halogenetos de ácido obtidos pela reação com um agente de halogenação tal como POCl_3 , SOCl_2 . e $(\text{COCl})_2$ ou semelhante, anidridos de ácido mistos obtidos pela reação com cloroformato de isobutilo ou semelhantes e ésteres ativos obtidos por condensação com HOBt ou semelhantes. Uma base, tal como DMAP ou semelhante, pode ser utilizada como aditivo. A reação destes derivados reativos com o composto (2) pode ser levada a cabo num intervalo de desde o arrefecimento até o aquecimento, e preferentemente desde $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ até $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, num solvente que é inerte à reação, tal como

hidrocarbonetos halogenados, hidrocarbonetos aromáticos, éteres ou semelhantes. Além disso, exemplo das referências incluem "Organic Functional Group Preparations", S. R. Sandler e W. Karo, 2ª edição, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991 ou The Chemical Society of Japan, "Courses in Experimental Chemistry 5th edition (Vol. 16)", Maruzen, 2005.

(Processo de Produção 2)

[Quím. 8]



(em que U¹ representa NH ou O, e o mesmo deve-se aplicar aplicam-se seguir no presente documento).

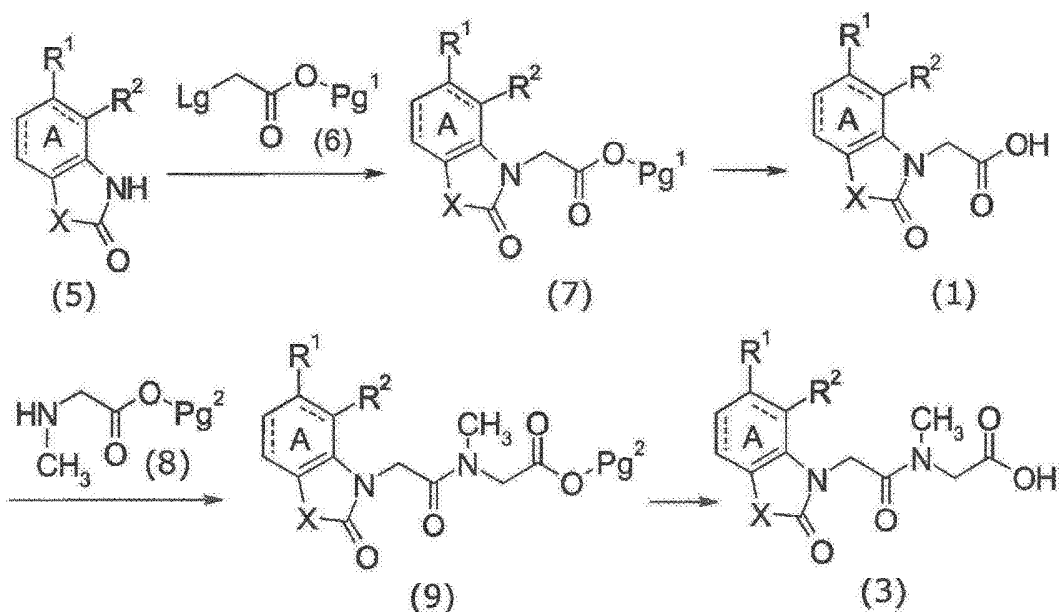
Um composto de fórmula (I-a) pode ser preparado por meio da amidação de um composto (3) e um composto (4) seguida de uma reação de ciclização. A condição de reação para a amidação é a mesma que no Processo de produção 1. A reação de ciclização pode ser levada a cabo por agitação sob aquecimento num solvente tal como hidrocarbonetos aromáticos ou sem solvente, na presença de um ácido tal como ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenossulfônico ou semelhante.

(Preparação do Composto de Partida)

Nos métodos de preparação acima, pode ser preparado um composto de partida utilizando, por exemplo, os métodos abaixo, os métodos descritos nos Exemplos de preparação conforme descrito posteriormente, métodos conhecidos ou métodos modificados dos mesmos.

(Síntese do material de partida 1)

[Quím. 9]



(em que Lg representa um grupo abandonante, Pg¹ e Pg² representam um grupo de proteção, e o mesmo deve-se aplicar a seguir no presente documento).

O composto (3) pode ser preparado utilizando um composto (5) como material de partida.

Um composto (7) pode ser preparado a partir do composto (5) e um composto (6). Exemplos do grupo abandonante incluem halogéneo, um grupo metanossulfoniloxi, um grupo p-toluenossulfoniloxi e semelhantes. Exemplos do grupo de proteção incluem um grupo Me, um grupo Et, um grupo tBu e semelhantes. Nesta reação, o composto (5) e o composto (6) são utilizados em quantidades equivalentes, ou um destes numa quantidade em excesso, e uma mistura destes é agitada numa intervalo desde o arrefecimento até o aquecimento até refluxo, preferentemente a uma temperatura desde 0 °C até 80 °C, normalmente durante 0,1 horas a 5 dias, num solvente que é inerte à reação, na presença de uma base. O solvente utilizado não é particularmente limitado, mas exemplos dos mesmos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como tolueno ou semelhante, éteres tais como THF ou semelhantes, hidrocarbonetos halogenados tais

como diclorometano ou semelhantes, DMF, DMSO, EtOAc, MeCN e acetona e uma mistura dos mesmos. Exemplos de base incluem bases orgânicas tais como TEA, DIPEA, DBU, nBuLi ou semelhantes e bases inorgânicas tais como K₂CO₃, Na₂CO₃, NaH, KOtBu ou semelhantes. Pode ser vantajoso em alguns casos levar a cabo a reação na presença de um catalisador de transferência de fase tal com cloreto de tetra-n-butilamônio.

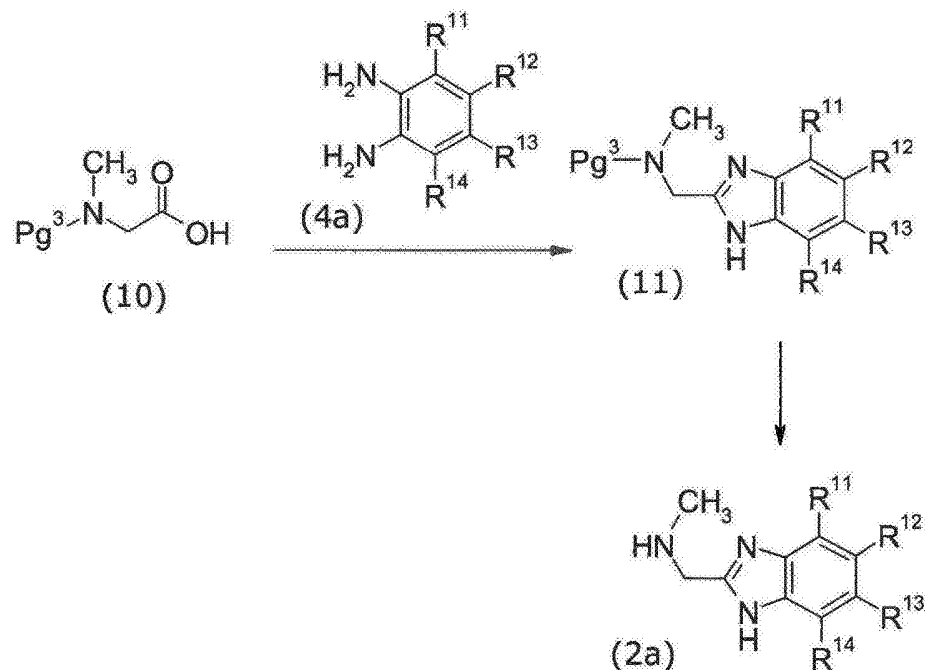
O composto (1) pode ser preparado por meio de desproteção do composto (7). A desproteção pode ser levada a cabo com referência a, por exemplo, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edição, 2006.

Um composto (9) pode ser preparado por meio de amidação do composto (1) e um composto (8). Para esta reação, pode ser utilizada a mesma condição que no Processo de produção 1.

O composto (3) pode ser preparado por meio de desproteção do composto (9).

(Síntese do material de partida 2)

[Quím. 10]



(em que Pg³ representa um grupo de proteção, e o mesmo

deve-se aplicar a seguir no presente documento).

Um composto (2a) pode ser preparado utilizando o composto (10) como material de partida.

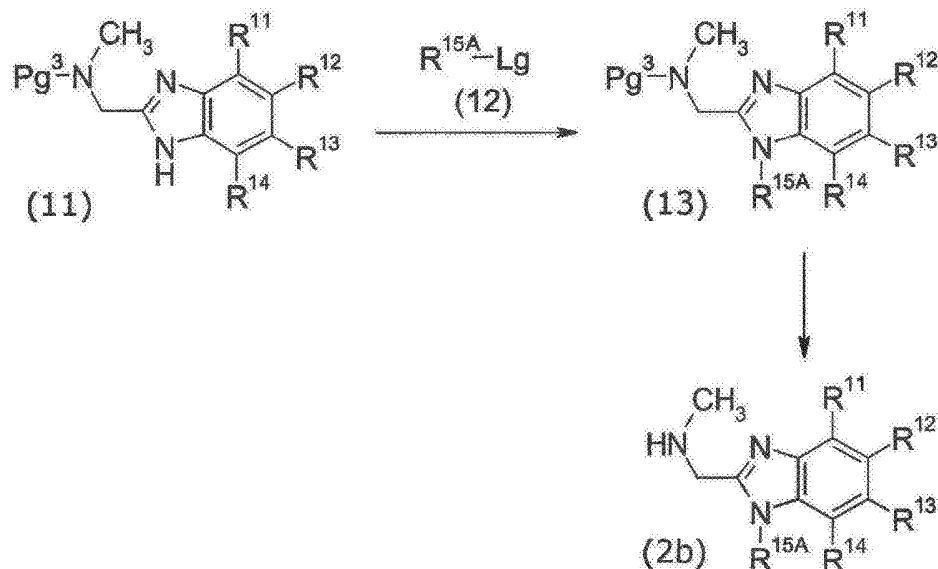
Um composto (11) pode ser preparado por meio da amidação do composto (10) e um composto (4a) seguida de uma reação de ciclização. A condição de reação para a amidação é a mesma que no Processo de produção 1.

Para a reação de ciclização, o produto pode ser preparado por agitação a 50 °C a 90 °C durante 1 hora a 5 dias, utilizando um ácido tal como ácido acético ou semelhante como solvente. Exemplos do grupo de proteção incluem qualquer grupo com o qual o composto (11) ou o composto (2a) não é clivado em si mesmo, bem como nas condições de reação acima, e não são particularmente limitados. No entanto, exemplos dos mesmos incluem um grupo Boc e semelhantes.

O composto (2a) pode ser preparado por meio de desproteção do composto (11).

(Síntese do material de partida 3)

[Quím. 11]



(em que R^{15A} representa C_{1-6} alquilo ou $-C_{1-6}$ alquilenos- OPg^4 e Pg^4 representa um grupo de proteção).

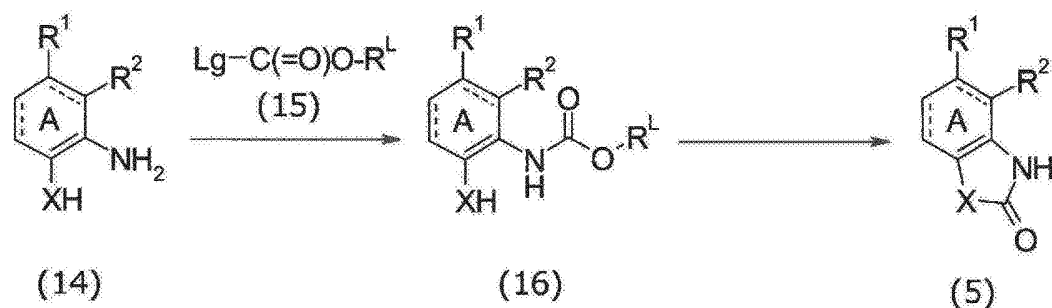
Um composto (2b) pode ser preparado utilizando o composto (11) como material de partida.

Um composto (13) pode ser preparado a partir do composto (11) e o composto (12). O método de preparação é a alquilação e pode ser conduzido do mesmo modo que no método de preparação para o composto (7) a partir do composto (5) e do composto (6) em Síntese do material de partida 1.

O composto (2b) pode ser preparado por meio de desproteção do composto (13).

(Síntese do material de partida 4)

[Quím. 12]



(em que R^L representa C₁₋₆ alquilo).

O composto (5) pode ser preparado utilizando um composto (14) como material de partida.

Um composto (16) pode ser preparado por meio de amidação de um composto (14) e um composto (15). Nesta reação, o composto (14) é agitado com o composto (15) à temperatura ambiente, num intervalo de temperatura ambiente a aquecimento, ou sob aquecimento a refluxo durante 0,1 horas a 10 horas, num solvente que é inerte à reação, tais como diclorometano ou semelhantes, na presença de uma base tal como TEA, DIPEA, piridina, NMM ou semelhantes.

O composto (5) pode ser preparado pela reação de ciclização do composto (16). Nesta reação, o composto (16) é agitado a de 50 °C a 150 °C, normalmente durante 0,1 horas a 5 dias, num solvente que é inerte à reação, tais como DMF ou semelhantes, na presença de uma base inorgânica tal como K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH ou semelhantes.

Os compostos da fórmula (I) são isolados e purificados como compostos livres, sais, hidratos, solvatos ou polimorfos cristalinos polimórficos dos mesmos. Os sais do composto da fórmula (I) podem ser preparados por meio de reações de formação de sal convencionais.

O isolamento e a purificação são levados a cabo utilizando operações químicas ordinárias tais como extração, cristalização fracionária e cromatografia fracionária e semelhantes.

O composto da fórmula (I) pode existir em alguns casos como isómeros óticos com base no carbono assimétrico, dependendo do tipo de substituinte. Vários isómeros da presente invenção podem ser preparados pela seleção dos compostos de partida apropriados e por meio de separação utilizando a diferença nas propriedades físico-químicas entre os isómeros. Por exemplo, os isómeros óticos podem ser obtidos por meio de um método de resolução ótica geral para produtos racêmicos (por exemplo, cristalização fracionária para induzir sais de diastereómero com ácidos ou bases opticamente ativos, cromatografia utilizando uma coluna quiral ou semelhante), e adicionalmente, os isómeros também podem ser preparados a partir de um composto de partida opticamente ativo apropriado.

A atividade farmacológica do composto da fórmula (I) foi confirmada através dos testes mostrados abaixo.
(Símbolos abreviados)

Nos Exemplos de teste na presente memória descritiva, as seguintes abreviaturas podem ser utilizadas em alguns casos.

ATCC = American Type Culture Collection, Células CHO = células de ovário de hamster chinês, FBS = soro fetal bovino, IBMX = 3-isobutil-1-metilxantina, MTX = metotrexato, α MEM = Meio essencial mínimo de Eagle modificado alfa que é isento de ribonucleótido e contém L-alanil e L-glutamina, NMDA = ácido N-metil-D-aspártico

(Materiais)

A composição de um tampão utilizado no Exemplo de Teste 1 é a seguinte.

Tampão para ensaio = α MEM contendo 1 μ M de IBMX.

Tampão para diluição = α MEM contendo 1 μ M de IBMX e 0,8 mM de ácido ascórbico.

Exemplo de teste 1 Avaliação da atividade moduladora alostérica positiva

A atividade moduladora alostérica positiva do composto da presente invenção foi avaliada de acordo com a razão do deslocamento para a esquerda numa curva de dose-resposta da dopamina.

O deslocamento para a esquerda significa que uma curva de dose-resposta da dopamina, em que o logaritmo de uma dose está no eixo horizontal (eixo X) e uma resposta (concentração de AMPc neste teste) está no eixo vertical (eixo Y), desloca em paralelo na direção negativa do eixo X pela administração de um modulador alostérico positivo.

(Construção de células que expressam de maneira estável o recetor de dopamina D1 em seres humanos)

As sequências de codificação de um recetor D1 de dopamina num ser humano (Número de Acesso: NM_000794.3) foram amplificadas por PCR e subclonadas num vetor pEF-BOS. A construção resultante foi transfectada para células CHO (-dhfr) (N° ATCC: CRL-9096) utilizando Lipofectamine 2000 (Invitrogen Inc.). Os clones transfetados de forma estável foram obtidos por seleção utilizando MTX a 100 nM. Os clones das células obtidos foram mantidos em α MEM contendo 10% de FBS, 1 mg/ml de penicilina e 1 U/estreptomicina.

(Método de teste)

(1) Curva de Dose-Resposta de Dopamina utilizando o composto da presente invenção

A curva de dose-resposta de dopamina utilizando o fármaco de teste foi desenhada com base nas seguintes experiências.

Um tampão para ensaio de um fármaco de teste foi diluído em série (concentrações de 0,48 μM a 40 μM , diluições de 3 vezes). As soluções diluídas em série do fármaco de teste foram distribuídas em cada porção de 2,5 μl para placas pretas de 384 poços (Becton Dickinson, Inc.).

As células CHO que expressam de forma estável um recetor D1 de dopamina de um ser humano foram semeadas em cada porção de 5 μl em cada poço a uma densidade de 5000 células/poço, centrifugadas numa centrífuga para uma placa (05PR-22, Hitachi Co., Ltd., 800 rpm) e depois deixadas em repouso durante 10 minutos.

As soluções diluídas em série de dopamina foram preparadas a partir de uma solução DMSO de dopamina (Sigma Co.) com um tampão para diluições (concentrações de 0,018 μM a 13,2 μM , diluições de 3 vezes) e as soluções diluídas em série de dopamina foram distribuídas em porções de 2,5 μl para cada poço de uma placa.

A placa foi agitada utilizando um agitador de placas (Sanko Junyaku (mx-5)) e depois deixou-se repousar à temperatura ambiente durante 20 minutos (concentração final: fármaco de teste de 0 μM a 10 μM , dopamina de 0 μM a 3,3 μM , diluições de 3 vezes).

O AMPc foi quantificado utilizando um kit cAMP femto 2 (Sceti Medical Labo K. K.) pelo método descrito nos materiais anexados no kit. Foram adicionados uma solução de reagente do kit cAMP-d2 e um reagente de kit Anti cAMP-Cryptateem cada porção de 5 μl a cada poço da placa acima descrita e a reação foi parada. Após incubação da placa à temperatura ambiente durante 1 hora, a intensidade fluorescente foi medida (um comprimento de onda de excitação de 320 nm e um comprimento de onda fluorescente de 665 nm) utilizando um leitor de placas (2103 Multilabel Reader (marca comercial registada EnVision), PerkinElmer, Inc.).

Como um grupo controle, um poço sem adição de dopamina foi tomado como 0 % e um poço com uma concentração final de dopamina de 3,3 μM foi tomado como 100 %.

(2) Curva de Dose-Resposta de Dopamina

A curva de dose-resposta da dopamina foi desenhada com base na experiência levada a cabo da mesma maneira que em (1) sem a adição de um fármaco de teste.

(Análise dos dados)

Como um resultado do teste, verificou-se que a curva de dose-resposta (1) da dopamina com a adição do composto da presente invenção teve um deslocamento para a esquerda em relação à curva dose-resposta (2) da dopamina. A curva de dose-resposta (1) da dopamina tinha uma razão aumentada de deslocamento para a esquerda quando a concentração do composto da presente invenção foi aumentada.

Além disso, no caso em que a dose de dopamina era 0, uma ação agonista não foi exibida mesmo quando o composto da presente invenção foi adicionado.

Consequentemente, descobriu-se que o composto da presente invenção tem uma atividade moduladora alostérica positiva

Com a finalidade de comparar quantitativamente a atividade do fármaco de teste, a atividade foi avaliada por potenciação de 2 vezes da EC_{50} .

Na presente memória descritiva, "Potenciação de 2 vezes da EC_{50} " é a concentração de fármaco de teste que aumentou a EC_{50} duas vezes na curva de dose-resposta (2) da dopamina.

A partir da curva dose-resposta (1) de dopamina na presença do medicamento de teste em cada concentração, o EC_{50} na concentração de fármaco de teste foi obtido. A partir da correlação entre a concentração do fármaco de teste e o EC_{50} , a potenciação de 2 vezes do EC_{50} foi calculada por extrapolação por uma função linear (linha reta).

Além disso, o valor de EC₅₀ foi calculado a partir das curvas de dose-resposta (1) e (2) de dopamina, utilizando análise de regressão não linear.

Por exemplo, no caso em que o EC₅₀ na curva de dose-resposta (2) da dopamina foi de 0,064 µM, a concentração de fármaco de teste em que a EC₅₀ extrapolou a partir de uma função linear da EC₅₀ na curva de dose-resposta (1) de dopamina na presença do fármaco de teste em cada concentração e as concentrações de fármaco de teste foram 0,032 µM foi tomado como potenciação de 2 vezes da EC₅₀.

Os resultados de alguns compostos de Exemplo representativos na presente invenção são mostrados no Quadro 1. No Quadro, Ex representa o Exemplo N°. do Composto e o Dados 1 representa um índice ativo como definido acima (potenciação de 2 vezes do EC₅₀, µM).

[Quadro 1]

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

Exemplo de Teste 2: teste do labirinto em Y: Efeito de melhoria no comprometimento cognitivo

O efeito de melhoria do composto da presente invenção em deficiência cognitiva foi avaliado utilizando um teste de labirinto em Y que é um sistema experimental de comportamento de alternância.

(Dispositivo de experiência)

Como um labirinto em Y, um labirinto, em que três faixas com um comprimento de um braço de 40 cm, uma altura de uma parede de 13 cm, uma largura de um fundo de 3 cm, e uma largura de um topo de 10 cm são unidas na forma Y em um

grau de 120, foi utilizado.

(Método de teste)

Um fármaco de teste foi administrado por via oral uma vez a ratos machos ddY de 5 a 6 semanas ($n = 8$) a uma hora antes do início do teste de labirinto em Y e, além disso, MK-801 (Sigma Co.), que é um antagonista do recetor NMDA que causa comprometimento cognitivo, tinha sido administrado intraperitonealmente a uma dose de 0,15 mg/kg aos 20 minutos antes do início do teste de labirinto em Y.

Além disso, para os ratinhos num grupo de controlo, um veículo (metilcelulose a 0,5 %) foi utilizado em vez de um fármaco de teste e solução salina fisiológica, nenhum MK-801, foi utilizado.

Para os ratinhos no grupo de controlo de MK-801, um veículo (metilcelulose a 0,5 %) foi utilizado em vez de um fármaco de teste.

Os ratinhos acima descritos foram autorizados a explorar livremente durante 8 minutos depois de serem colocados no final de uma pista no labirinto em Y e a pista e a sequência em que os ratos entraram foram registadas. O número de vezes que os ratinhos entraram no tempo de medição foi contado e tomado como um número de entrada total. Entre estes, uma combinação em que os ratinhos sucessivamente entraram em três pistas diferentes (por exemplo, quando se toma os três braços como a, b e c, respetivamente, um caso em que a ordem do braço que entrou foi "abccbacab" foi contado como 4, inclusão de sobreposição) foi considerado como um número de comportamento de alternância espontânea. A taxa de comportamento de alternância espontânea foi calculada pelo seguinte cálculo e utilizada como índice para um comportamento de alternância espontânea:

$$\text{Taxa de comportamento de alternância espontânea} = \frac{\text{número de comportamento de alternância espontânea}}{(\text{número total de entradas} - 2)} \times 100$$

Um valor de índice mais alto indica a manutenção da memória de curto prazo.

(Análise dos dados)

Os valores medidos foram expressos em valores médios \pm erros padrão para cada grupo. Um ensaio de diferença significativa entre o grupo de controlo e o grupo de controlo de MK-801 foi realizado pelo teste t de Student. Além disso, um ensaio de diferença significativa entre o grupo administrado por fármaco de teste e o grupo de controlo de MK-801 foi realizado por um ensaio de comparação múltipla do tipo Dunnett e foi determinado um efeito de melhoria do fármaco de teste para o distúrbio de aprendizagem. Com $P < 0,05$ em cada ensaio, foi determinado que há uma diferença significativa.

Os resultados que alguns compostos representativos da presente invenção melhoraram o comportamento de alternância espontânea são mostrados no Quadro abaixo. No Quadro, Ex representa um Exemplo de Composto N°. Os Dados 2 representam uma concentração efetiva.

[Quadro 2]

Ex	Dados 2	Ex	Dados 2
1	0,1 mg/kg	20	1,0 mg/kg

Conforme visto a partir dos resultados dos testes acima, o composto da presente invenção pode ser utilizado para, por exemplo, prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas.

Composições farmacêuticas contendo um ou mais tipos do composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo como um ingrediente ativo podem ser preparadas utilizando excipientes que são geralmente utilizados na técnica, isto é, excipientes para preparação farmacêutica, veículos para preparação farmacêutica e semelhantes de acordo com os

métodos normalmente utilizados.

A administração pode ser conseguida por meio de administração oral via comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, pós, soluções e semelhantes, ou administração parentérica, tais como injeções tais como injeções intraartilulares, intravenosas e intramusculares, supositórios, soluções oftálmicas, pomada oculares, soluções transdérmicas, pomadas, pensos transdérmicos, soluções transmucosa, pensos transmucosa, inaladores e semelhantes.

As composições sólidas para a administração oral são utilizadas sob a forma de comprimidos, pós, grânulos ou semelhantes. Em tais composições sólidas, um ou mais ingredientes ativos são misturados com pelo menos um excipiente inativo. Num método convencional, a composição pode conter aditivos inativos, tais como lubrificantes, agentes desintegrantes, estabilizantes ou agentes auxiliares de solubilização. Se for necessário, os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar ou filmes de substâncias solúveis entéricas ou gástricas.

As composições líquidas para administração oral compreendem emulsões farmacologicamente aceitáveis, soluções, suspensões, xaropes, elixires ou semelhante e também compreende diluentes inertes geralmente utilizados, por exemplo, água purificada ou etanol (EtOH). Além do diluente inerte, as composições líquidas podem também conter agentes auxiliares, tais como agentes assistentes de solubilização, agentes humectantes e agentes de suspensão, edulcorantes, flavorizantes, aromas e antissépticos.

As injeções para administração parentérica incluem emulsões, suspensões ou soluções aquosas ou não aquosas estéreis. Os solventes aquosos incluem, por exemplo, água destilada para injeção ou solução salina fisiológica. Exemplos dos solventes não aquosos incluem álcoois como etanol. Tais composições podem conter adicionalmente

agentes de tonicidade, antissépticos, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, estabilizantes ou agentes auxiliares de solubilização. Estes são esterilizados, por exemplo, por meio de filtração através de filtro de retenção de bactérias, misturas de bactericidas ou irradiação. Além disso, estes também podem ser utilizados preparando composições sólidas estéreis e dissolvendo ou suspendendo em água estéril ou solventes estéreis para injeção antes da sua utilização.

Agentes para utilização externa inclui pomadas, emplastos, cremes, geleias, papas, pulverizações, loções, gotas oculares, pomadas oculares e semelhantes. Os agentes contêm bases de pomada geralmente utilizadas, bases de loção, soluções aquosas ou não aquosas, suspensões, emulsões e semelhantes.

Como agentes transmucosa tais como inaladores, agentes transnasais e semelhantes, aqueles na forma de um estado sólido, líquido ou semissólido são utilizados e podem ser preparadas de acordo com métodos convencionalmente conhecidos. Por exemplo, excipientes conhecidos e também agentes de ajuste de pH, antissépticos, tensioativos, lubrificantes, estabilizantes, agentes espessantes ou semelhantes podem ser adequadamente adicionados aos mesmos. Para a sua administração, dispositivos apropriados para inalação ou sopro podem ser utilizados. Por exemplo, o composto pode ser administrado sozinho ou como um pó de uma mistura formulada ou como uma solução ou suspensão em combinação com veículos farmacêuticamente aceitáveis, utilizando um dispositivo ou pulverizador conhecido, tal como um dispositivo de inalação de administração calibrada e semelhantes. Os inaladores de pó seco ou semelhantes podem ser para utilização de administração única ou múltipla, e podem ser utilizadas pó seco ou cápsulas contendo pó. Alternativamente, estes podem ser pulverização em aerossol pressurizada que utiliza agente de ejeção

apropriados, por exemplo, um gás adequado tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano, dióxido de carbono e semelhantes.

Para administração oral, a dose diária é geralmente desde cerca de 0,001 % até 100 mg/kg, preferentemente desde 0,1 até 30 mg/kg e mais preferentemente desde 0,1 até 10 mg/kg, por peso corporal, administrado numa porção ou em 2 a 4 porções separadas. No caso de administração intravenosa, a dose diária é adequadamente administrada desde cerca de 0,0001 até 10 mg/kg de peso corporal, uma vez por dia ou duas ou mais vezes por dia. Além disso, um agente transmucosa é administrado a uma dose desde cerca de 0,001 até 100 mg/kg de peso corporal, uma vez por dia ou duas ou mais vezes por dia. As doses são apropriadamente determinadas de acordo com o indivíduo de acordo com os sintomas, idade, género e semelhantes.

Embora as variáveis dependam das vias de administração, formas farmacêuticas, sítios de administração ou os tipos de excipientes e aditivos, a composição farmacêutica da presente invenção contém de 0,01 a 100 % em peso, e numa certa forma de realização, de 0,01 a 50 % em peso de um ou mais tipos do composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo, como o ingrediente ativo.

O composto de fórmula (I) pode ser utilizado em combinação com vários agentes profiláticos ou terapêuticos para as doenças para as quais o composto de fórmula (I) é considerado ser eficaz, conforme descrito acima. A preparação combinada pode ser administrada simultaneamente, ou separadamente e continuamente, ou num intervalo de tempo desejado. As preparações a ser administrada simultaneamente podem ser uma mistura ou podem ser preparadas individualmente

[Exemplo]

A seguir no presente documento, os métodos para a preparação do composto da fórmula (I) serão descritos em

detalhe com referência aos Exemplos. A presente invenção não está limitada aos compostos descritos nos Exemplos conforme descritos abaixo. Além disso, os processos de produção para os compostos de partida serão descritos nos Exemplos de Preparação. Além disso, o método de preparação para o composto da fórmula (I) não está limitado aos métodos de preparação nos Exemplos específicos apresentados abaixo e o composto de fórmula (I) também pode ser preparado utilizando uma combinação dos métodos de preparação ou um método aparente para um perito na especialidade.

Além disso, as seguintes abreviaturas podem ser utilizadas em alguns casos nos Exemplos, Exemplos de preparação e Quadros abaixo.

PEx: Exemplo de Preparação N.º, Ex: N.º do exemplo, Syn: N.º de exemplo preparado pelo mesmo método, PSyn: N.º de exemplo de preparação preparado pelo mesmo método, Str: Fórmula Estrutural, DAT: Dados físico-químicos, APCI+: valores de m/z em APCI-MS (representando (M+H)⁺ a menos que seja especificado de outro modo), APCI/ESI+: valores de m/z em APCI/ESI-MS (representando (M+H)⁺ a menos que seja especificado de outro modo), EI+: valores de m/z em EI-MS (representando (M)⁺ a menos que seja especificado de outro modo), ESI+: valores de m/z em ESI-MS (representando (M+H)⁺ a menos que seja especificado de outro modo), ESI-: valores de m/z em ESI-MS (representando (M-H)⁻ a menos que seja especificado de outro modo), FAB+: valores de m/z em FAB-MS (representando (M+H)⁺ a menos que seja especificado de outro modo), RMN1: δ (ppm) em ¹H RMN em DMSO-d₆.

Por exemplo, uma descrição de "3 + 4" em Syn indica que a preparação é realizada pelo mesmo método que no Exemplo 3 e é subsequentemente preparada pelo mesmo método que no Exemplo 4 utilizando o produto do Exemplo 3 como material de partida. Por exemplo, nos Quadros abaixo, existe uma descrição de PSyn24+1 em Syn do Ex. 16,

indicando que o Exemplo 16 é preparado pelo mesmo método que no Exemplo de Preparação 24 e é subsequentemente preparado pelo mesmo método que no Exemplo 1 utilizando o produto do Exemplo 24 como material de partida. Além disso, HCl na fórmula estrutural representa cloridrato e o número antes do HCl denota uma razão molar. Por exemplo, HCl significa cloridrato e 2HCl significa dicloridrato.

Além disso, por uma questão de conveniência, uma concentração mol/L é expressa como M. Por exemplo, uma solução aquosa 1 M de NaOH significa uma solução aquosa de NaOH a 1 mol/L.

A difração de raios-X em pó é medida utilizando RINT-TTRII (RIGAKU Co.) sob as condições de um tubo: Cu, uma corrente de tubo: 300 mA, uma voltagem de tubo, 50 kV, uma largura de amostragem: 0,02°, uma velocidade de varrimento: 4°/min, um comprimento de onda: 1,54056 angstroms e uma medição de ângulo de difração (2 θ): de 2,5 a 40°.

Cada cristal é caracterizado por um padrão de difração de raios X em pó, respectivamente, mas para a difração de raios X em pó, o espaçamento da rede de cristal e o padrão geral são importantes na identificação do cristal em termos da natureza dos dados. Além disso, uma vez que as intensidades relativas variam em algum grau, dependendo da direção do crescimento cristalino, o tamanho de partícula e a condição de medição, não devem ser interpretadas estritamente.

Exemplo de preparação 1

Sob uma atmosfera de argônio, a uma mistura de 5-cloro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (50,0 g) e acetona (750 ml) foram adicionados K₂CO₃ (61,1 g) e bromoacetato de terc-butilo (52,3 ml) à temperatura ambiente, seguido de aquecimento até refluxo durante 1,5 horas. A mistura de reação foi filtrada enquanto estava quente e lavada com acetona. O filtrado e a solução lavada foram combinados e concentrados sob pressão reduzida. O sólido obtido foi agitado com um

solvente misto de Hex/EtOAc (6/1) e recolhido por meio de filtração, e ainda agitado com água e recolhido por meio de filtração para obter (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetato de terc-butilo (81,1 g).

Exemplo de preparação 2

A uma mistura de (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetato de terc-butilo (50 g) e diclorometano (250 ml) foi adicionado TFA (67,4 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e então ao resíduo foi adicionado água. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e então lavado com água para obter ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (38,5 g).

Exemplo de preparação 3

A uma mistura de 2-amino-3-fluorofenol (2,07 g) e diclorometano (100 ml) foram adicionados TEA (2,29 ml) e cloroformato de metilo (1,27 ml) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação foi arrefecida com gelo e solução de ácido clorídrico a 0,5 M foi adicionada aí, seguido de agitação durante 10 minutos. Posteriormente, a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água, seca em Na_2SO_4 e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 100/0 - 75/25) para obter (2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (2,55 g).

Exemplo de preparação 4

A uma mistura de (2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (346 mg) e MeCN (30 ml) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico monohidrato (711 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 5 minutos. À mistura de reação foi adicionado N-clorosuccinimida (250 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com clorofórmio e lavada com

uma solução aquosa a 10 % de tiosulfato de sódio e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 80/20 - 70/30) para obter (3-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (173 mg).
Exemplo de preparação 5

A uma mistura de (3-cloro-2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (173 mg) e DMF (1,5 ml) foi adicionado K_2CO_3 (218 mg), seguido de aquecimento e agitação a 120 °C durante 20 minutos. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente, e depois foi adicionada em água gelada. À mistura de reação foi adicionado ácido clorídrico concentrado (263 μl) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à mesma temperatura durante 30 minutos. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e então lavado com água para obter 5-cloro-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (117 mg).

Exemplo de preparação 8

Sob um fluxo de gás azoto, a uma mistura de NaH (55 % em óleo, 515 mg) e DMF (5 ml) foi adicionado uma mistura de 7-cloroquinoxalin-2(1H)-ona (2,00 g) e DMF (35 ml) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi arrefecida com gelo e bromoacetato de etilo (1,3 ml) foi adicionado aí, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 7 horas. A mistura de reação foi adicionada a água, seguido de extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura nesta ordem, seca em Na_2SO_4 e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: clorofórmio/MeOH = 100/0 - 98/2). O sólido obtido foi lavado com Hex para obter (7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)acetato de etilo (2,21 g).

Exemplo de preparação 9

A uma mistura de (7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)acetato de etilo (2,21 g) e THF (25 ml) foi adicionado uma solução aquosa a 1 M de NaOH (9,0 ml) à temperatura ambiente, seguido de agitação à mesma temperatura durante 4 horas. A mistura de reação foi acidificada pela adição de solução de ácido clorídrico a 1 M e então concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado água, seguido de agitação e recolha por meio de filtração. O sólido obtido foi lavado com água para obter ácido (7-cloro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)acético (1,83 g).

Exemplo de preparação 10

A uma mistura de 5-trifluorometil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (999 mg) e acetona (25 ml) foram adicionados K_2CO_3 (1,02 g) e bromoacetato de etilo (708 μ l) à temperatura ambiente, seguido de aquecimento até refluxo durante 4 horas. A mistura de reação foi filtrada enquanto estava quente e lavada com acetona. O filtrado e a solução lavada foram combinados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 100/0 - 75/25) para obter [2-oxo-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetato de etilo (1,33 g).

Exemplo de preparação 12

A uma mistura de (2-fluoro-6-hidroxifenil)carbamato de metilo (1,06 g) e MeCN (90 ml) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico monohidrato (1,09 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 5 minutos. À mistura de reação foi adicionado N-iodosuccinimida (1,29 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com clorofórmio e lavada com uma solução aquosa a 10 % de tiosulfato de sódio e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 85/15-75/25) para obter (2-fluoro-6-hidroxi-3-iodofenil)carbamato de metilo (408 mg).

Exemplo de preparação 15

Sob uma atmosfera de argon, a uma mistura de (4-fluoro-5-iodo-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetato de terc-butilo (400 mg) e DMF (15 ml) foram adicionados 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (1,94 ml) e iodeto de cobre (969 mg), seguido de aquecimento e agitação a 110°C durante a noite. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente e então os materiais insolúveis foram separados por meio de filtração em Celite, seguido de lavagem com clorofórmio. O filtrado foi lavado com uma solução saturada aquosa de NaHCO₃, seco em Na₂SO₄ e então concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 100/0 - 90/10) para obter [4-fluoro-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetato de terc-butilo (296 mg).

Exemplo de preparação 17

A uma mistura de 2-amino-4-(trifluorometoxi)fenol (1,01 g) e 1,4-dioxano (20 ml) foi adicionado CDI (1,10 g), seguido de aquecimento e agitação a 70 °C durante 7 horas. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e depois o solvente foi concentrado até metade do volume sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foi adicionado água (30 ml), seguido de ajuste a pH 4 pela adição de ácido clorídrico concentrado sob arrefecimento com gelo e agitação à mesma temperatura durante 1 hora. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração para obter 5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (830 mg).

Exemplo de preparação 20

A uma mistura de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acético (200 mg), cloridrato de éster etílico de

N-metilglicina (130 mg) e diclorometano (5 ml) foram adicionados TEA (280 µl), HOBT (122 mg), e WSC.HCl (173 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 100/0 - 50/50).

A uma mistura do produto purificado assim obtido e EtOH (5 ml) foi adicionado uma solução aquosa a 1 M de NaOH (900 µl), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. À mistura de reação foram adicionados água e solução de ácido clorídrico a 1 M (900 µl), seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e então concentrada sob pressão reduzida para obter N-[(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetil]-N-metilglicina (188 mg).

Exemplo de preparação 22

A uma solução de 3-(trifluorometil)benzeno-1,2-diamina (500 mg) e N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (537 mg) em DMF (5 ml) foram adicionados WSC.HCl (653 mg) e HOBT (384 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em MgSO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado ácido acético (5 ml), seguido de aquecimento e agitação a 70 °C durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em MgSO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 80/20 - 40/60) para obter metil{[4-

(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}carbamato de terc-butilo (420 mg).

Exemplo de preparação 23

A uma mistura de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (1,17 g) e THF (14 ml) foram adicionados TEA (1,4 ml) e cloroformato de isobutilo (841 µl) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido resultante foi separado por meio de filtração e lavado com THF (10 ml). Ao filtrado foi adicionado 4-(trifluorometil)benzeno-1,2-diamina (1,10 g) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado ácido acético (10 ml), seguido de aquecimento e agitação a 80°C durante 2,5 horas. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 80/20 - 40/60) para obter metil{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}carbamato de terc-butilo (1,89 g).

Exemplo de preparação 24

A uma mistura de metil{[5-(trifluorometil)-1 H-benzimidazol-2-il]metil}carbamato de terc-butilo (1,89 g) e MeOH (18 ml) foi adicionado cloreto de hidrogénio a 4 M /EtOAc (8,6 ml), seguido de aquecimento e agitação a 50 °C durante 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e então lavado com EtOAc para obter dicloridrato de N-metil-1-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metanamina (1,41 g).

Exemplo de preparação 41

A uma mistura de 4-etoxi-2-nitroanilina (963 mg) e THF/EtOH (1/1, 10 ml) foi adicionado 10% de Pd/C (281 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas

sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 4-etoxibenzeno-1,2-diamina.

A uma solução de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (500 mg) em THF (5 ml) foram adicionados cloroformato de isobutilo (380 µl) e DIPEA (498 µl) a 0 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido resultante foi separado por meio de filtração e lavado com THF. A este filtrado foi adicionado uma solução de 4-etoxibenzeno-1,2-diamina obtida acima em THF (5 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. À mistura de reação foi adicionada uma solução saturada aquosa de NaHCO₃, seguido de extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: clorofórmio/MeOH = 100/0 - 80/20).

Ao produto purificado assim obtido foi adicionado ácido acético (5 ml), seguido de aquecimento e agitação a 80°C durante 3 horas, e então concentração sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado uma solução saturada aquosa de NaHCO₃, seguido de extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: clorofórmio/MeOH = 100/0 - 80/20) para obter [(5-etoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (380 mg).

Exemplo de preparação 42

A uma mistura de 3-cloro-2-nitroanilina (684 mg) e EtOH (5 ml) foram adicionados cloreto de amônio (353 mg) e água (1,5 ml), seguido da adição de zinco em pó (1,38 g) a 80 °C, e aquecimento e agitação a 80 °C durante 30 minutos. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente, filtrada em Celite e lavada com EtOAc. Este

filtrado foi lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura nesta ordem, seco em MgSO_4 e então concentrado sob pressão reduzida para obter 3-clorobenzeno-1,2-diamina.

A uma solução de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (500 mg) em THF (5 ml) foram adicionados DIPEA (498 μl) e cloroformato de isobutilo (363 μl) a 0 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido resultante foi separado por meio de filtração e lavado com THF. A este filtrado foi adicionado uma solução de 3-clorobenzeno-1,2-diamina obtida acima em THF (5 ml), seguido de agitação durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura nesta ordem, seca em MgSO_4 e depois concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado ácido acético (5 ml), seguido de aquecimento e agitação a 80°C durante a noite, e então concentração sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado uma solução saturada aquosa de NaHCO_3 , seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi seca em MgSO_4 e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 60/40 - 0/100) para obter [(4-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (400 mg).

Exemplo de preparação 43

A uma mistura de 2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina (1,17 g) e EtOH (20 ml) foram adicionados cloreto de amônio (565 mg) e água (5 ml), seguido da adição de zinco em pó (1,73 g) a 60 °C, e aquecimento e agitação a 60 °C durante 1 Hora. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente, filtrada em Celite e lavada com EtOAc. Este filtrado foi lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e salmoura nesta ordem, seco em MgSO_4 e então concentrado sob pressão reduzida para obter 4-

(trifluorometoxi)benzeno-1,2-diamina.

A uma solução de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (1,00 g) em THF (12 ml) foram adicionados TEA (1,2 ml) e cloroformato de isobutilo (719 μ l) a 0 °C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido resultante foi separado por meio de filtração e lavado com THF. A este filtrado foi adicionado uma solução de 4-(trifluorometoxi)benzeno-1,2-diamina obtida acima em THF (12 ml), seguido de agitação durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em MgSO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado ácido acético (8,5 ml), seguido de aquecimento e agitação a 80°C durante a noite, e então concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seco em MgSO₄ e depois concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: clorofórmio/MeOH = 100/0 - 80/20).

Ao produto purificado assim obtido foi adicionado 4 M de cloreto de hidrogénio/EtOAc (6,6 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas e então concentração sob pressão reduzida para obter dicloridrato de N-metil-1-[5-(trifluorometoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metanamina (50 mg).

Exemplo de preparação 44

A uma mistura de [(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (1,54 g) e DMF (20 ml) foram adicionados K₂CO₃ (1,88 g) e clorometilmetilo éter (516 μ l) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 80/20 - 55/45) para obter uma mistura (1,25 g) de {[5-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e {[6-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo.

Exemplo de preparação 45

A uma mistura de uma mistura (1,25 g) de {[5-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e {[6-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e tolueno/água (20/1, 26,3 ml) foram adicionados ácido ciclopropilborónico (840 mg), acetato de paládio (II) (146 mg), triciclohexilfosfina (365 mg), e fosfato de potássio (4,14 g), seguido de aquecimento e agitação a 100 °C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água, solução de ácido clorídrico a 1 M e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 80/20 - 55/45) para obter uma mistura (505 mg) de {[5-ciclopropil-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e {[6-ciclopropil-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo.

Exemplo de preparação 46

A uma mistura de uma mistura (501 mg) de {[5-ciclopropil-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e {[6-ciclopropil-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e EtOH/água (1/1, 6 ml) foi adicionado 4 M de cloreto de hidrogénio/1,4-dioxano (6 ml), seguido de aquecimento e agitação a 80°C durante 5 horas e então concentração sob pressão reduzida para obter dicloridrato de 1-(5-ciclopropil-1H-benzimidazol-2-il)-N-metilmetanamina

(328 mg).

Exemplo de preparação 47

A uma mistura de N-(terc-butoxicarbonil)-N-metilglicina (1,00 g), dicloridrato de 4-metoxibenzeno-1,2-diamina (1,16 g) e DMF (25 ml) foram adicionados HATU (2,41 g) e DIPEA (4,5 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado ácido acético (20 ml), seguido de aquecimento e agitação a 80°C durante 3 horas, e então concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica básica (eluente: Hex/EtOAc = 80/20 - 20/80) para obter [(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (1,22 g).

Exemplo de preparação 49

A uma mistura de uma mistura (946 mg) de {[5-metoxi-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e {[6-metoxi-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e diclorometano (10 ml) foi adicionado N-bromosuccinimida (527 mg) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 85/15-60/40) para obter uma mistura (855 mg) de {[6-bromo-5-metoxi-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo e {[5-bromo-6-metoxi-1-(metoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo.

Exemplo de preparação 51

A uma mistura de [(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-

il)metil]metilcarbamato de terc-butilo (400 mg) e DMF (4 ml) foram adicionados bromoacetato de etilo (201 µl) e K₂CO₃ (335 mg), seguido de aquecimento e agitação a 70 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura nesta ordem, seca em MgSO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 50/50 - 0/100) para obter (2-{{(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil}-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)acetato de etilo (393 mg).

Exemplo de preparação 52

A uma mistura de (2-{{(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]metil}-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-1-il)acetato de etilo (390 mg) e THF (8 ml) foi adicionado gota a gota brometo de metilmagnésio (solução a 3 M em THF, 0,94 ml) à temperatura ambiente, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação foi adicionada água, seguido de extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄ e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 70/30 - 40/60) para obter {[5,6-dicloro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}metilcarbamato de terc-butilo (70 mg).

Exemplo de preparação 53

A uma mistura de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acético (300 mg), 1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-N-metilmetanamina (265 mg) e DMF (20 ml) foram adicionados TEA (687 µl), HOBT (200 mg), e WSC.HCl (283 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. À mistura de reação foi adicionada água, seguido de extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão

reduzida. O sólido obtido foi lavado com EtOAc para obter N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (339 mg).

Exemplo de preparação 55

A uma mistura de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-[(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-N-metilacetamida (150 mg) e DMF (4,5 ml) foram adicionados K₂CO₃ (94 mg) e 1-bromo-2-(metoximetoxi)etano (80 µl), seguido de aquecimento e agitação a 70 °C durante 5 horas. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura nesta ordem, seca em MgSO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 50/50 - 0/100) para obter 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-[(5,6-dicloro-1-[2-(metoxirnetoxi)etil]-1H-benzimidazol-2-il)metil]-N-metilacetamida (110 mg).

Exemplo de preparação 56

A uma mistura de N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (500 mg) e DMF (15 ml) foram adicionados (2-bromoetoxi)(terc-butil) dimetilsilano (555 µl) e K₂CO₃ (358 mg), seguido de aquecimento e agitação a 95 °C durante 24 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. Ao sólido resultante foi adicionado EtOAc, seguido de suspensão. Uma quantidade equivalente de Hex foi adicionada aí, seguido de recolha por meio de filtração e lavagem com um solvente misto de Hex-EtOAc para obter N-[[1-(2-[[terc-butilo(dimetil)silil]oxi)etil]-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (523 mg).

Exemplo 1

A uma mistura de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acético (300 mg), dicloridrato de N-metil-1-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metanamina (420 mg), e diclorometano (10 ml) foram adicionados TEA (552 µl), HOBt (214 mg), e WSC.HCl (303 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e lavado com EtOAc. A uma mistura do sólido obtido (325 mg) e MeOH (5 ml) foi adicionado 4 M de cloreto de hidrogénio/EtOAc (330 µl), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. À mistura de reação foi adicionado EtOAc. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e então lavado com EtOAc para obter 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}acetamida cloridrato (277 mg).

Exemplo 2 (não de acordo com a invenção)

A uma mistura de ácido (5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acético (731 mg), dicloridrato de 1-(1H-benzimidazol-2-il)-N-metilmetanamina (736 mg), e diclorometano (20 ml) foram adicionados HOBt (448 mg), WSC.HCl (633 mg) e TEA (1,05 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e então lavado com clorofórmio para obter N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (925 mg).

Exemplo 3 (não de acordo com a invenção)

A uma mistura de N-[(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetil]-N-metilglicina (90 mg), 4,5-diclorobenzeno-1,2-diamina (53 mg) e DMF (3 ml) foram

adicionados TEA (95 µl), HOBt (43 mg), e WSC.HCl (60 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado ácido acético (3 ml), seguido de aquecimento e agitação a 110°C durante 5 horas. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e então lavado com MeOH para obter 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-[(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-N-metilacetamida (54 mg).

Exemplo 4 (não de acordo com a invenção)

A uma mistura de N-[(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetil]-N-metilglicina (150 mg), 4-cloro-5-fluorobenzeno-1,2-diamina (81 mg), e DMF (5 ml) foram adicionados HOBt (77 mg) e WSC.HCl (107 mg), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado ácido acético (5 ml), seguido de aquecimento e agitação a 110 °C durante 5 horas. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem, seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O sólido obtido foi lavado com EtOAc e então com MeOH e suspenso em MeOH (3 ml). 4 M de cloreto de hidrogénio/EtOAc (120 µl) foi

adicionado aí, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e então lavado com MeOH para obter cloridrato de N-[(6-cloro-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (146 mg).

Exemplo 5 (não de acordo com a invenção)

A uma mistura de N-[(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetil]-N-metilglicina (205 mg) e THF (5 ml) foram adicionados cloreto de oxalilo (78 µl) e uma quantidade catalítica de DMF sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Uma mistura do resíduo e diclorometano (4 ml) foi adicionada a uma mistura de 2-amino-4-clorofenol (84 mg), TEA (91 µl), e diclorometano (1 ml) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi adicionada a salmoura, seguido de extração com clorofórmio. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. A uma mistura do resíduo e tolueno (5 ml) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico monohidrato (134 mg), seguido de aquecimento até refluxo durante 5 horas. A mistura de reação foi arrefecida até temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com água, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura nesta ordem. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: Hex/EtOAc = 85/15-50/50). Ao produto purificado assim obtido foi adicionado éter dietílico. O sólido resultante foi recolhido por meio de filtração e então lavado com éter dietílico para obter N-[(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (59 mg).

Exemplo 6 (não de acordo com a invenção)

Sob um fluxo de gás azoto, a uma mistura de NaH (55 % em óleo, 35 mg) e DMF (4 ml) foi adicionado uma mistura de N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (335 mg) e DMF (10 ml) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi arrefecida com gelo e iodeto de metilo (55 µL) foi adicionado aí, seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi adicionada a água, seguido de extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e seca em Na₂SO₄ e depois concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado clorofórmio. O sólido resultante foi recolhido e então lavado com clorofórmio. A uma mistura do sólido obtido e MeOH (3 ml) foi adicionado 4 M de cloreto de hidrogénio/EtOAc (300 µl), seguido de agitação à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e então ao resíduo foi adicionado EtOAc. O sólido resultante foi recolhido e então lavado com EtOAc para obter cloridrato de N-[(5-cloro-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (60 mg).

Exemplo 7

A uma mistura de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-([5,6-dicloro-1-[2-(metoximetoxi)etil]-1H-benzimidazol-2-il]metil)-N-metilacetamida (110 mg) e MeOH (0,22 ml) foi adicionado 4 M de cloreto de hidrogénio/EtOAc (521 µl), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido obtido foi lavado com EtOAc para obter cloridrato de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-([5,6-dicloro-1-(2-hidroxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil)-N-metilacetamida (85 mg).

Exemplo 8 (não de acordo com a invenção)

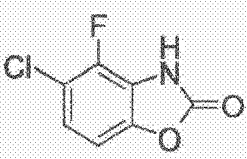
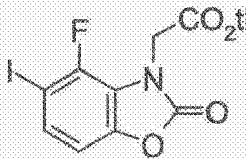
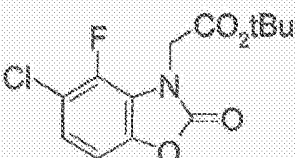
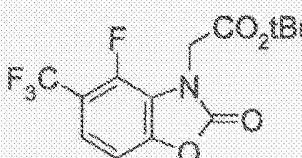
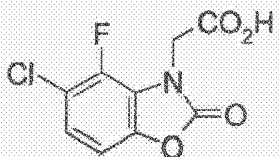
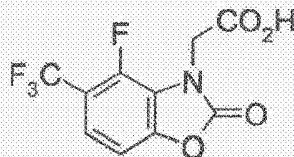
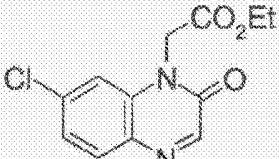
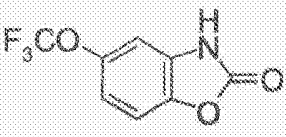
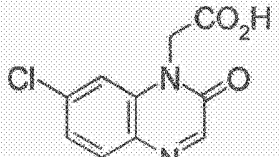
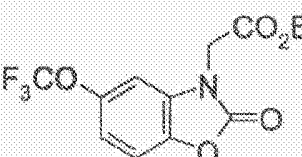
A uma mistura de N-([1-(2-([terc-butilo

(dimetil)silil]oxi)etil)-1H-benzimidazol-2-il]metil)-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida (520 mg) e THF (15 ml) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (solução a 1,0 M em THF, 1,43 ml), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: clorofórmio/MeOH = 99/1-90/10). O sólido obtido foi lavado com EtOAc para obter 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-([1-(2-hidroxi)etil]-1H-benzimidazol-2-il]metil)-N-metilacetamida (340 mg).

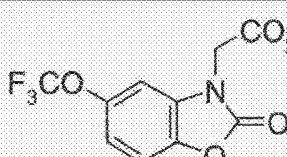
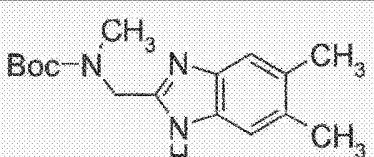
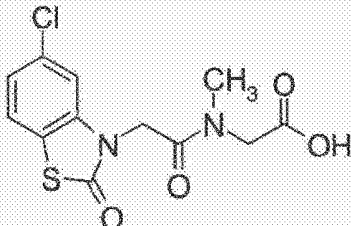
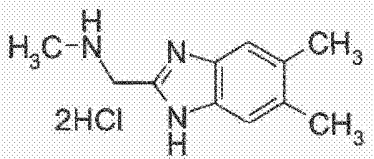
Da mesma maneira que o método nos Exemplos de preparação ou Exemplos acima, os compostos nos Exemplos de preparação ou Exemplos mostrados nos Quadros abaixo foram preparados.

[Quadro 3]

PEX	Str	PEX	Str
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	

5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

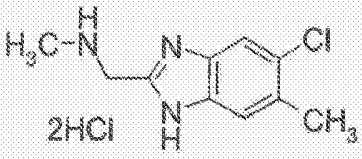
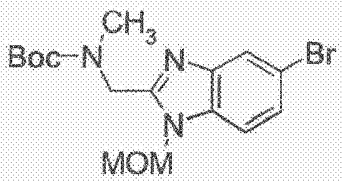
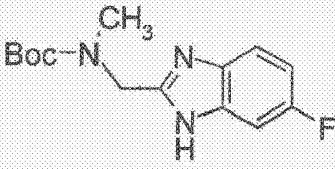
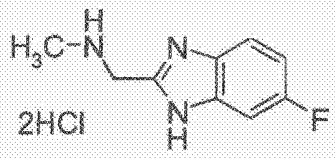
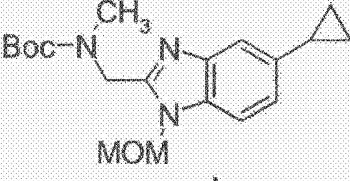
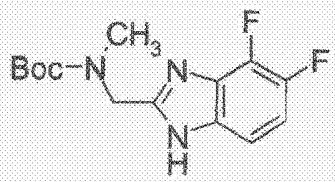
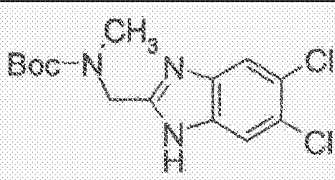
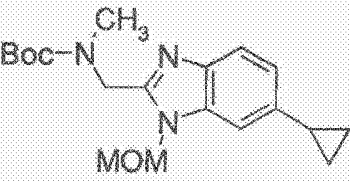
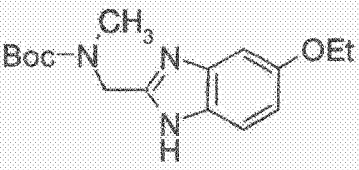
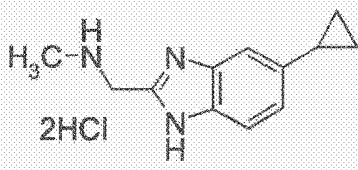
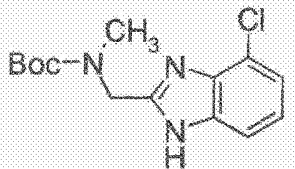
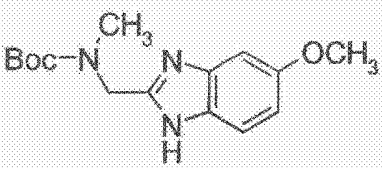
[Quadro 4]

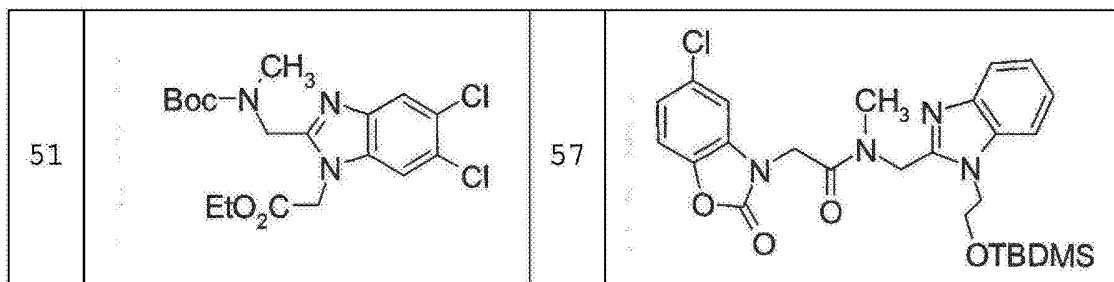
PEX	Str	PEX	Str
19		27	
20		28	

21		29	
22		30	
23		31	
24		32	
25		33	
26		34	

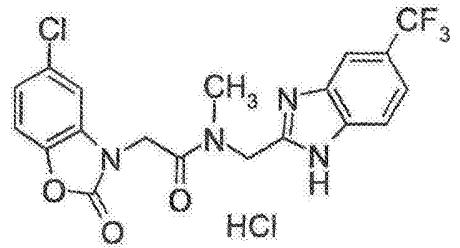
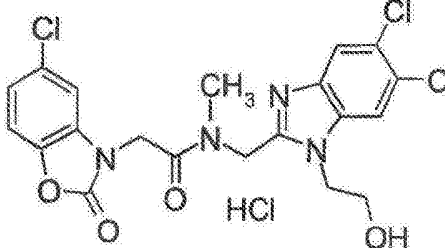
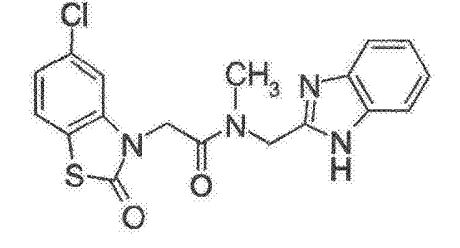
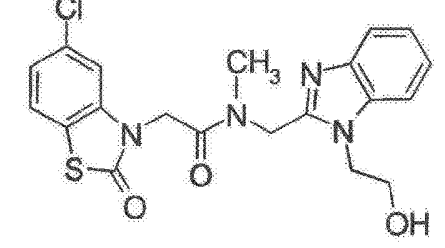
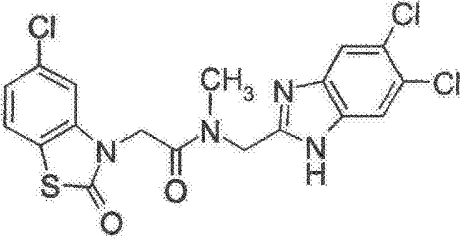
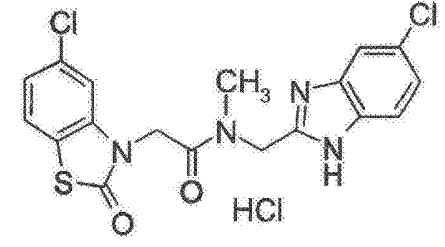
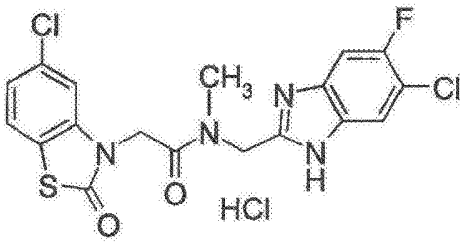
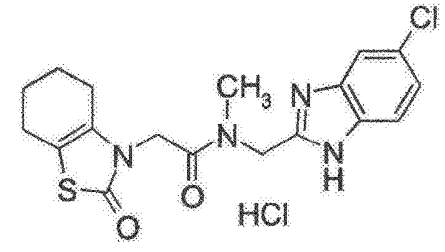
[Quadro 5]

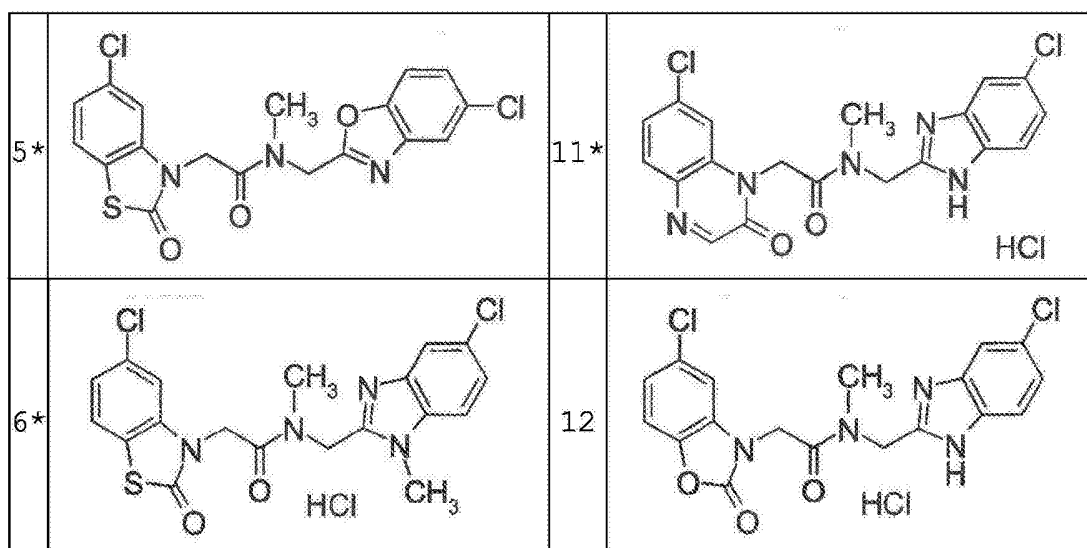
PEX	Str	PEX	Str
35		43	

36			
37		44	+
38			
39		45	+
40			
41		46	
42		47	

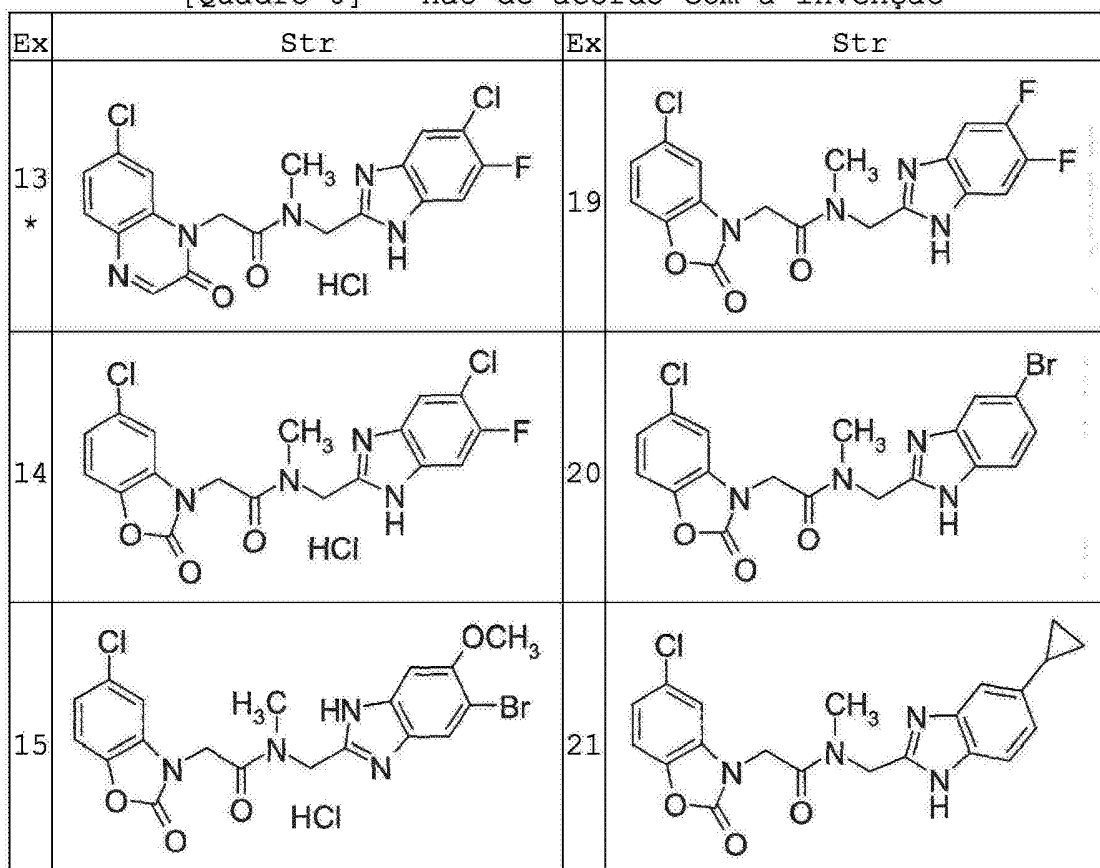


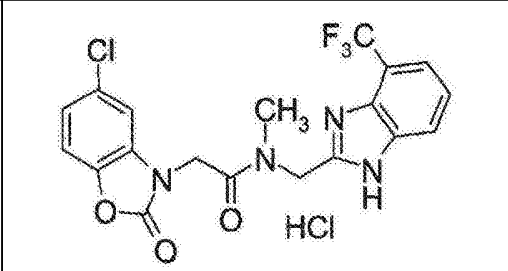
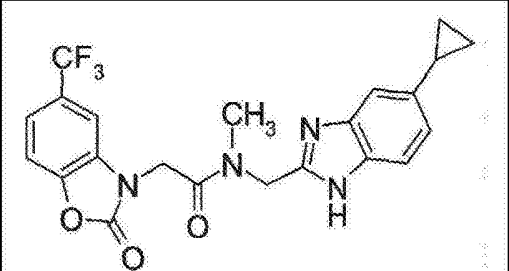
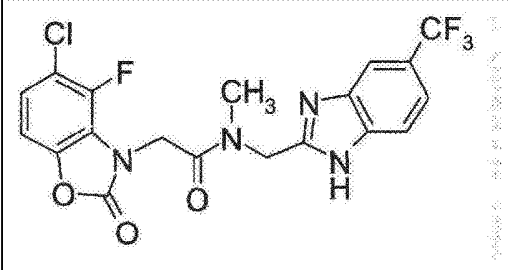
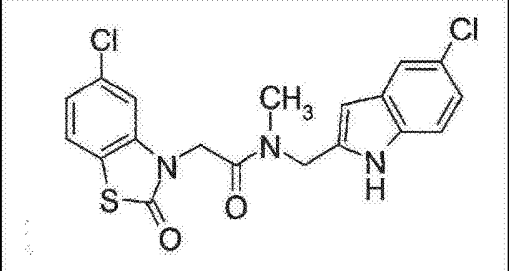
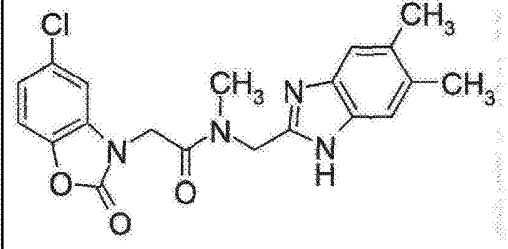
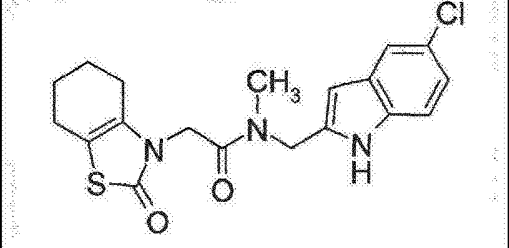
[Quadro 7] * não de acordo com a invenção

Ex	Str	Ex	Str
1		7	
2*		8*	
3*		9*	
4*		10*	

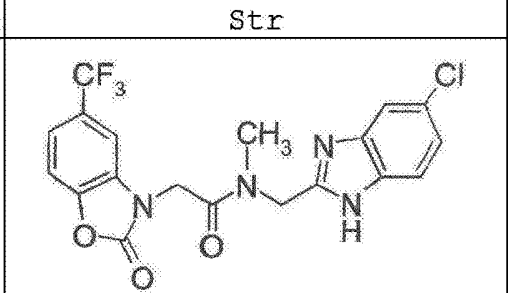
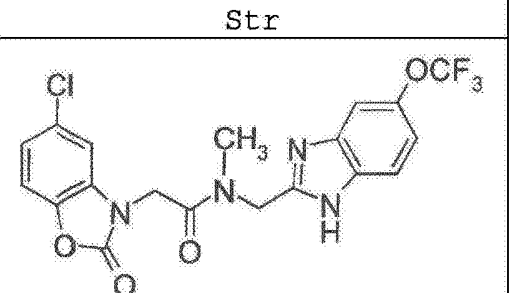
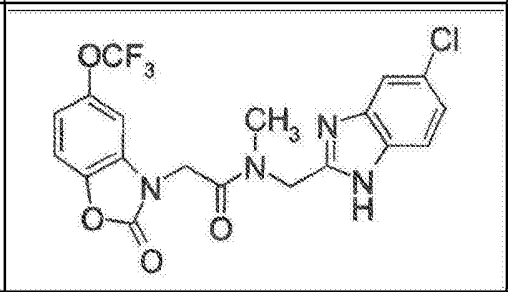
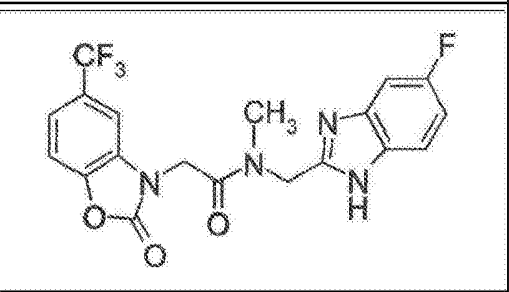


[Quadro 8] * não de acordo com a invenção



16		22	
17		23 *	
18		24 *	

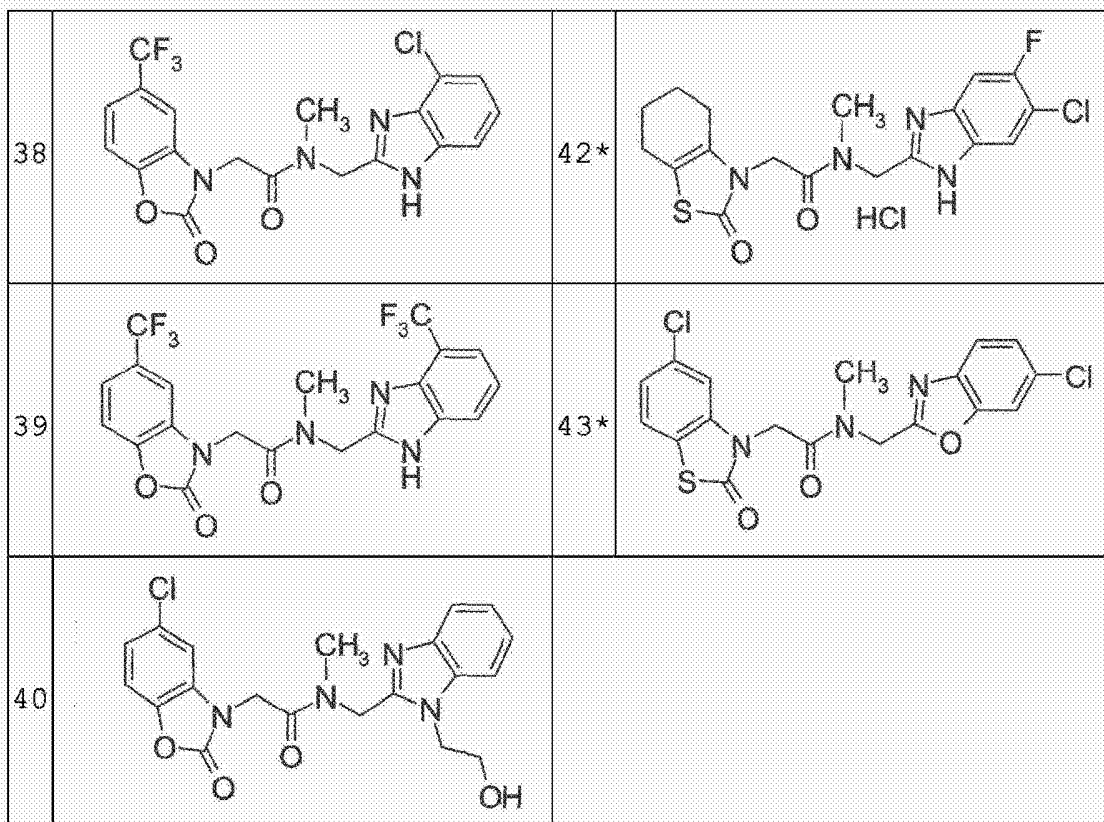
[Quadro 9]

Ex	Str	Ex	Str
25		31	
26		32	

27		33	
28		34	
29		35	
30		36	

[Quadro 10] * não de acordo com a invenção

Ex	Str	Ex	Str
37		41*	



[Quadro 11]

PEX	PSyn	DAT	PEX	PSyn	DAT
1	1	ESI+: 306, 308 (M+Na) ⁺	30	24	ESI+: 198
2	2	ESI+: 228, 230	31	23	ESI+: 340, 342
3	3	ESI+: 186	32	24	ESI+: 240, 242
4	4	ESI+: 220, 222	33	23	ESI+: 276
5	5	EI+: 187, 189	34	24	ESI+: 176
6	1	EI+: 301, 303	35	23	ESI+: 310, 312
7	2	ESI+: 246, 248	36	24	ESI+: 210, 212
8	8	ESI+: 267, 269	37	23	ESI+: 280
9	9	ESI+ 239, 241	38	24	ESI+: 180
10	10	ESI+: 290	39	23	ESI+: 298
11	9	ESI-:260	40	23	ESI+: 330, 332
12	12	ESI+: 312	41	41	ESI+: 306
13	5	ESI-: 278	42	42	ESI+: 296, 298
14	1	FAB+: 393	43	43	APCI/ESI+: 246

15	15	EI+: 335	44	44	ESI+: 384, 386
16	2	ESI-:278	45	45	ESI+: 346
17	17	ESI-:218	46	46	ESI+: 202
18	10	ESI+: 306	47	47	ESI+: 292
19	9	ESI+: 278	48	44	ESI+: 336
20	20	ESI+: 315, 317	49	49	ESI+: 414, 416
21	20	ESI+: 285	50	46	ESI+: 270, 272
22	22	ESI+: 330	51	51	ESI+: 416, 418
23	23	ESI+: 330	52	52	ESI+: 402, 404
24	24	ESI+: 230	53	53	ESI+: 421, 423
25	23	ESI+: 314, 316	54	53	ESI+:371, 373
26	24	ESI+: 214, 216	55	55	ESI+: 527, 529
27	23	ESI+: 290	56	56	ESI+: 545, 547
28	24	ESI+: 190	57	56	ESI+: 529, 531
29	23	ESI+: 298			

[Quadro 12] * não de acordo com a invenção

Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 439, 441 NMM1: 2,95 (3H x 1/4, s), 3,32 (3H x 3/4, s), 4,93-5,04 (4H, m), 7,16 (1H x 3/4, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,21 (1H x 1/4, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,37 (1H x 3/4, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (1H x 1/4, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H x 1/4, d, J = 2,2 Hz), 7,59-7,63 (1H x 1/4, m), 7,66 (1H x 3/4, d, J = 2,2 Hz), 7,69-7,74 (1H x 3/4, m), 7,85 (1H x 1/4, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H x 3/4, d, J = 8,5 Hz), 8,05 (1H, s l) 2θ (°) = 5,1, 12,8, 13,6, 14,8, 16,1, 16,5, 18,0, 19,2, 20,7, 23,3
2*	2	ESI+: 387, 389

3*	3	ESI+: 455, 457 RMN1: 2,92 (3H x 9/20, s), 3,26 (3H x 11/20, s), 4,73 (2H x 11/20, s), 4,95 (2H x 9/20, s), 5,01 (2H x 11/20, s), 5,09 (2H x 9/20, s), 7,25 (1H x 11/20, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,28 (1H x 9/20, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,46 (1H x 11/20, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H x 9/20, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H x 11/20, d, J = 8,1 Hz), 7,72 (1H x 9/20, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, s 1), 7,91 (1H, s 1) 2θ (°) = 5,5, 9,6, 11,0, 11,5, 13,4, 13,7, 14,2, 16,7, 21,4, 21,9
4*	4	ESI+: 439, 441
5*	5	ESI+: 422, 424
6*	6	ESI+: 435, 437
7	7	ESI+: 483, 485
8*	8	ESI+: 431, 433
9*	1	ESI+: 421, 423
10*	1	ESI+: 391, 393
11*	1	ESI+: 416, 418
12	1	ESI+: 405, 407 RMN1: 2,95 (3H x 1/5, s), 3,34 (3H x 4/5, s), 4,94-5,05 (4H, m), 7,15 (1H x 4/5, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,21 (1H x 1/5, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,34-7,88 (5H, m)
13*	1	ESI+: 434, 436
14	1	ESI+: 423, 425
15	1	ESI+: 479, 481
16	PSyn24+1	ESI+: 439, 441 RMN1: 2,95 (3H x 2/7, s), 3,31 (3H x 5/7, s), 4,89-5,11 (4H, m), 7,11-8,00 (6H, m)

[Quadro 13] * não de acordo com a invenção

Ex	Syn	DAT
17	2	ESI+: 457, 459 RMN1: 2,98 (3H x 2/5, s), 3,23 (3H x 3/5, s), 4,80 (2H x 3/5, s), 4,97 (2H x 2/5, s), 4,98 (2H x 3/5, s), 5,09 (2H x 2/5, s), 7,30 - 7,38 (2H, m), 7,49 (1H x 3/5, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 7,53 (1H x 2/5, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 7,71 (1H x 3/5, d 1, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H x 2/5, d 1, J = 8,4 Hz), 7,88 (1H x 3/5, s 1), 7,94 (1H x 2/5, s 1)
18	2	ESI+: 399, 401
19	2	ESI+: 407, 409
20	2	ESI+: 449, 451 RMN1: 2,92 (3H x 2/5, s), 3,21 (3H x 3/5, s), 4,74 (2H x 3/5, s), 4,91 (2H x 2/5, s), 4,92 (2H x 3/5, s), 4,98 (2H x 2/5, s), 7,18 (1H x 3/5, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,21 (1H x 2/5, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 7,28-7,42 (2H, m), 7,45-7,89 (3H, m) 2θ (°) = 8,1, 9,8, 10,9, 11,4, 13,4, 15,2, 16,0, 16,3, 20,6, 26,9
21	2	ESI+: 411, 413
22	2	ESI+: 445
23*	2	ESI+: 420, 422
24*	2	ESI+: 390, 392
25	2	ESI+: 439, 441 RMN1: 2,93 (3H x 2/5, s), 3,23 (3H x 3/5, s), 4,74 (2H x 3/5, s), 4,91 (2H x 2/5, s), 5,01 (2H x 3/5, s), 5,08 (2H x 2/5, s), 7,18 (1H x 3/5, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,25 (1H x 2/5, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,45-7,78 (5H, m)
26	2	ESI+: 455.457
27	2	ESI+: 491
28	2	ESI+: 389, 391

29	2	ESI+: 385, 387
30	2	ESI+: 419, 421
31	2	ESI+: 455, 457
32	2	ESI+: 423
33	PSyn24+2	ESI+: 415, 417
34	PSyn24+2	ESI+: 405, 407
35	PSyn24+2	ESI+: 407, 409
36	PSyn24+2	ESI+: 439, 441

[Quadro 14] * não de acordo com a invenção

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

Aplicabilidade industrial

Um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo tem uma atividade moduladora alostérica positiva do recetor de dopamina D1 e pode ser utilizado como um agente para prevenir e/ou tratar comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington, adições a drogas ou semelhantes.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- WO 2005080334 A [0021]
- WO 2008011551 A [0021]
- WO 03077847 A [0021]
- WO 2005118561 A [0021]
- WO 0059905 A [0021]

Documentos de não patente citados na descrição

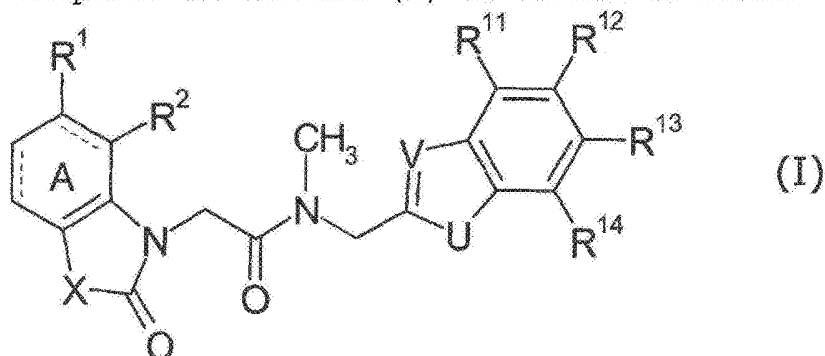
- *Medicinal Research Reviews*, 2009, vol. 29 (2), 272-294 [0003]
- *Nature*, 13 de Fevereiro de 1997, vol. 385 (6617), 634-636 [0004]
- *European Neuropsychopharmacology*, 2009, vol. 19 (6), 440-450 [0005]
- *Psychopharmacology*, 2010, vol. 210 (3), 407-418 [0005]
- *Molecular Pharmacology*, 2007, vol. 71 (6), 1598-1609 [0005]
- *The American Journal of Psychiatry*, 2002, vol. 159 (5) , 761-767 [0006]
- *Pharmacopsychiatry*, 2006, vol. 39 (3), 115-116 [0006]
- *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, vol. 2 (11), 1582-1591 [0008]
- *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, vol. 286 (5), 3270-3276 [0008]
- *Neurodegenerative Diseases*, 2011, vol. 8 (4), 230-239 [0009]
- *Neuroscience Letters*, 2012, vol. 513 (2), 214-218 [0009]
- *Neuropsychologia*, 2013, vol. 51 (2), 235-266 [0010]
- *The New England Journal of Medicine*, 2001, vol. 345 (21),

1548 [0012]

- *Clinical Neuropharmacology*, 1998, vol. 21 (6), 339-343 [0012]
- *ACS Chemical Biology*, 2008, vol. 3 (9), 530-541 [0013]
- *British Journal of Pharmacology*, 2012, vol. 165 (6), 1659-1669 [0013]
- *Prog. Med.*, 1985, vol. 5, 2157-2161 [0043]
- *Pharmaceutical Research and Development. Molecular Design*. Hirokawa Publishing Company, 1990, vol. 7, 163-198 [0043]
- **P. G. M. WUTS ; T. W. GREENE**. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* [0052]
- **S. R. SANDLER ; W. KARO**. *Organic Functional Group Preparations*. Academic Press Inc, 1991, vol. 1 [0064]
- *Courses in Experimental Chemistry*. The Chemical Society of Japan, 2005, vol. 16 [0064]
- *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 2006 [0071]

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula (I) ou um sal do mesmo:



(em que

o anel A é um anel de benzeno,

R¹ é C₁₋₆ alquilo, halogéneo, halogeno-C₁₋₆ alquilo ou -O-halogeno-C₁₋₆ alquilo,

R² é H ou halogéneo,

R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ são os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H, C₁₋₆ alquilo, halogéneo, halogeno-C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo, O-C₁₋₆ alquilo ou -O-halogeno-C₁₋₆ alquilo,

U é NR¹⁵ ou O,

V é CH ou N,

no caso em que U é O, V é N,

R¹⁵ é H, C₁₋₆ alquilo ou C₁₋₆-alquileno-OH e

X é O).

2. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1, em que

U é NR¹⁵ e

V é N.

3. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 2, em que

R¹ é halogéneo, halogeno-C₁₋₆ alquilo ou -O-halogeno-C₁₋₆ alquilo e

R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ são os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H, halogéneo, halogeno-C₁₋₆ alquilo, cicloalquilo ou -O-halogeno-C₁₋₆ alquilo.

4. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 3, em que R¹⁵ é H.

5. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 4, em que R¹ é halogéneo ou halogeno-C₁₋₆ alquilo.

6. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 5, em que R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ são os mesmos ou diferentes uns dos outros e são H, halogéneo ou halogeno-C₁₋₆ alquilo.

7. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 6, em que R¹² é halogéneo ou halogeno-C₁₋₆ alquilo e R¹¹, R¹³ e R¹⁴ são H.

8. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 7, que é seleccionado a partir do grupo que consiste em:

2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metilo acetamida,
N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida,
2-(5-cloro-4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}acetamida,
N-[(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida,
e
N-[(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)metil]-N-metil-2-[2-oxo-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetamida.

9. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 8, que é cloridrato de 2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metil} acetamida.

10. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 8, que é 2-(5-cloro-4-fluoro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metil-N-{[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}acetamida.

11. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 8, que é N-[5-bromo-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)-N-metilacetamida.

12. Uma composição farmacêutica que compreende o composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

13. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, que é um modulador alostérico positivo do recetor de dopamina D1.

14. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, para utilização na prevenção ou no tratamento de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas.

15. Utilização de um composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de uma composição farmacêutica para prevenir ou tratar uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de

Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas.

16. O composto ou um sal do mesmo de acordo com a reivindicação 1 para utilização num método para o tratamento ou a prevenção de uma doença selecionada a partir do grupo que consiste em comprometimento cognitivo, sintomas negativos de esquizofrenia, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e adições a drogas.