



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de **Propiedad Industrial**
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-25157

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMPUESTOS HETEROCICLICOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

*A61K 31/496 ; A61K31/551 ;
A61P29/00.*

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

Febrero 17-2005

(SS)

SVF

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

06-04-2005

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**
Dirección Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Belgica
Nacionalidad o Domicilio Beerse, Belgica
Lugar de Constitución Belgica
Teléfono Fax
E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Numero

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO**
(74)

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305)
Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889
E-mail tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACION

CC ☒ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Numero 39 779 452T P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre **VER ANEXO**
Dirección
Nacionalidad o domicilio

folio 8

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No PCT/US2003/027461 Fecha 4 de septiembre de 2003

Publicación Internacional No WO 2004/022060 A2 Fecha 18 de marzo de 2004

6 **TITULO (54)** COMPUESTOS HETEROCICLICOS

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/496 A61K 31/551, A61P 29/00

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
6 de septiembre de 2002

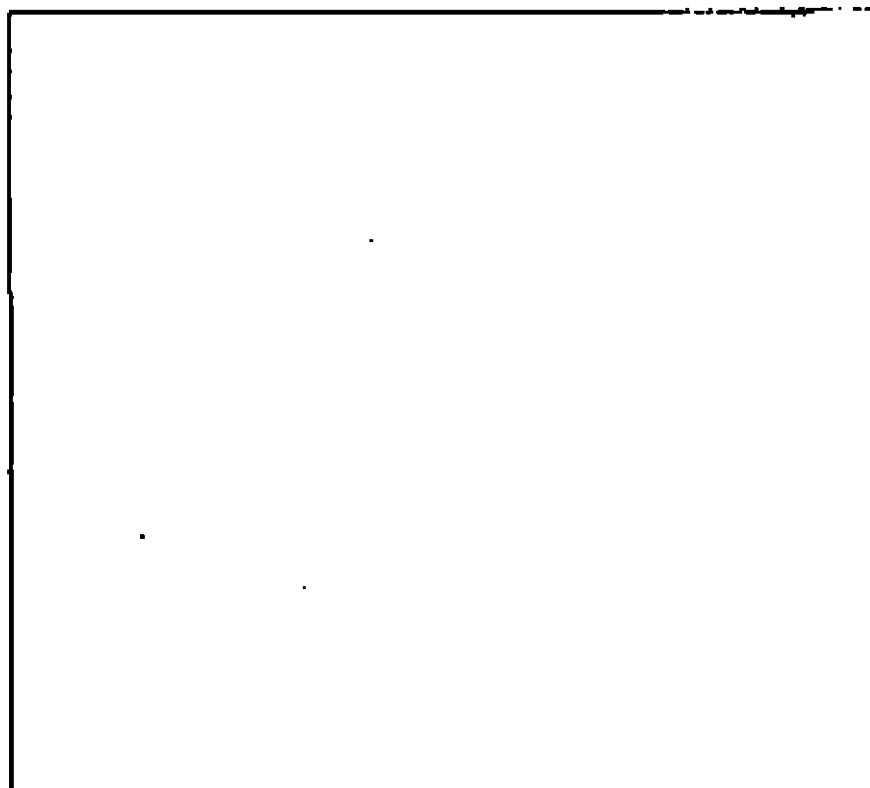
(31) Numero de Solicitud
60/408.569

9 **Comprobante de pago No** 05 - 13.995

Fecha 22 de febrero de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes al fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.G. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2806/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Radicacion : 03625157 00000000
Fecha (AMD): 2005-03-17 14:56:24

Folios: 100

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 13,995
FECHA : FEBRERO 22 DE 2005

Tramite : 011 PCI-PATENT 3ry FASE MNCI 011 PRESENTH
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29814064	21/02/2005	3,582,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 14945, Santa Fe de Bogotá Colombia S.A.

Tels: (371) 6162851 - 6162854 - 6161859 - 6161859

Fax (371) 6161859

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

domiciled in
BEERSE, BELGIUM

hereby appoint

JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciled in Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obstruction and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtaining of plant varieties' rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, submitting and revoking submissions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

Dirk Wante.

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

con domicilio en
BEERSE, BELGICA

nombra a

JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recaer de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y emblemas, registros sanitarios, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualquier clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o emblema comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la rescisión o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtener de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concederlos; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre inestando, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, someter y revocar submissions, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beerse, Bélgica

el 08.11.1996

FIRMA

07 MAR 2005

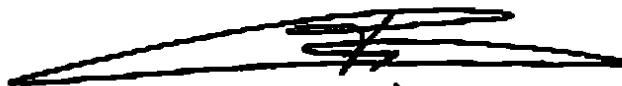
FIRMA

4

NOTARIAL CERTIFICATE
(individual)

) S.S.
)

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante,
known to me to be the person described in and who executed the foregoing document,
duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein
expressed.



Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE
(corporation)

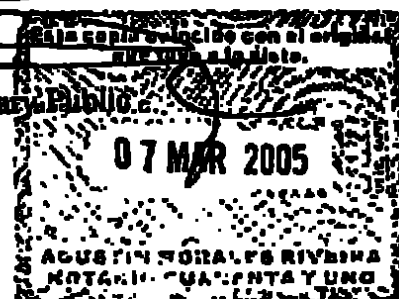
) S.S.
)

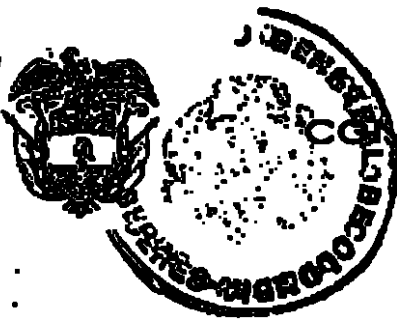
On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante,
known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of
the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
(the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of
Belgium, with domicile at Turnhoutsweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally
constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by
said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto,
by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal
thereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation
dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies
that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient
proof that the facts herein contained are true, which he attests.



Notary Public





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor DIRK WANTE en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

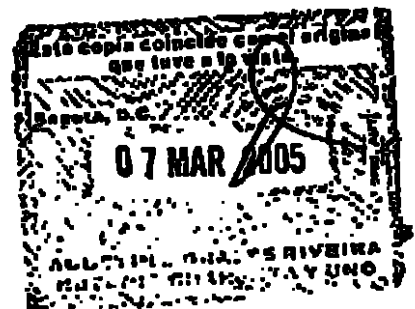
Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

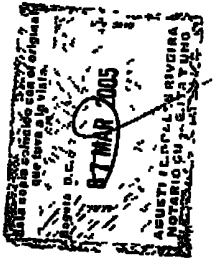
Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

No. 95


ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Alejandro
321372
Rueda
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO PRESENTE EN
LAS SECCIONES INDICADAS

SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
96 DEC 28 AMIO 36
JEFE DE EJECUCIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



Traducción Oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

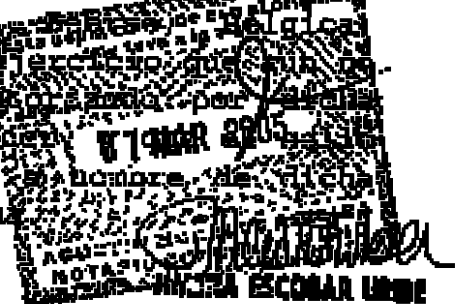
CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Josef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aún no ha terminado, que el declarante está autorizado por la Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando en nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.



Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 0365 Min. Justicia 1996

7

El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en 3-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

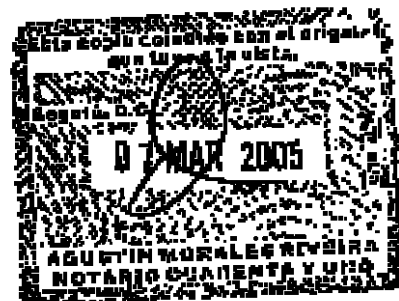
(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1995, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

Jimena Escobar Uribe

JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0349 Min. Justicia 1994



ANEXOS

INVENTORES

1.) **CARRUTHERS, Nicholas, I.**
(14370 Silver Heights Road, Poway, California 92064, Estados Unidos de América);
2.) **DVORAK, Curt, A.**
(7657 Angeleno Road, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);
3.) **EDWARDS, James, P.**
(8723 Heshy Court, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
4.) **GRICE, Cheryl, A.**
(3449 Camino Corte, Carlsbad, California 92009, Estados Unidos de América);
5.) **JABLONOWSKI, Jill, A.**
(13651 Freeport Road, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
6.) **LY, Kiev, S.**
(10620 Dabney Drive, #172, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);
7.) **PIO, Barbara, A.**
(3 Langden Close, Hillsborough, New Jersey 08844, Estados Unidos de América);
8.) **SHAH, Chandravadan, R.**
(14213 Dalhousie Road, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
9.) **VENABLE, Jennifer, D.**
(12825 Caminito Del Canto, Del Mar, California 92014, Estados Unidos de América).

9

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **COMPUESTOS HETEROCICLICOS** ".

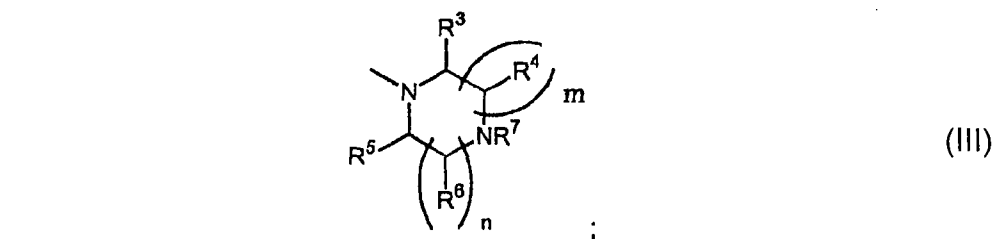
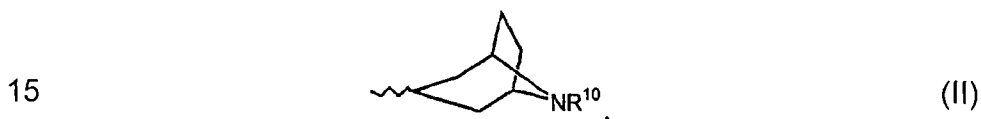
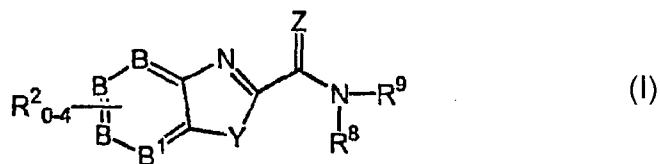
Clase: A61K 31/496


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

folios 10-11
extracts
a,

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen derivados de (1*H*-benzoimidazol-2-il)-(piperazinil)-metanona de fórmula (I) y compuestos relacionados como antagonistas del receptor H₄ de histamina para el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos, en donde B y B¹ son C, o hasta uno de B y B¹ puede ser N; Y es O, S o NR², en donde R² es H o alquilo de C₁₋₄; Z es O o S; R⁸ es H y R⁹ es (II), en donde R¹⁰ es H o alquilo de C₁₋₄, o R⁸ y R⁹ se toman junto con su N de unión para formar (III); n es 1 o 2; m es 1 o 2; n+m es 2 o 3; los otros sustituyentes son como se define en la reivindicación 1.



EA

P05/277F

COMPUESTOS HETEROCICLICOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a compuestos heterocíclicos fusionados farmacéuticamente activos novedosos, y métodos de uso de los mismos para tratar o prevenir trastornos y condiciones mediados por el receptor de histamina H₄.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La histamina fue identificada primero como una hormona (Barger y otros, *J. Physiology* 41:19-59, 1910) y desde entonces se ha demostrado que desempeña una función mayor en una variedad de procesos fisiológicos, incluyendo la "triple respuesta" inflamatoria a través de los receptores H₁ (Ash y otros, *Br. J. Pharmacology* 27:427-439, 1966), la secreción de ácido gástrico a través de los receptores H₂ (Black y otros, *Nature* 236:385-390, 1972), y la liberación de neurotransmisor en el sistema nervioso central a través de los receptores H₃ (Arrang y otros, *Nature* 302: 832-837, 1983) (para una revisión, véase Hill y otros, *Pharmacol. Rev.* 49: 253-278, 1997). Se ha mostrado que los tres subtipos de receptor de histamina son miembros de la superfamilia de receptores acoplados con la proteína G (Gantz y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88:429-433, 1991; Lovenberg y otros, *Mol. Pharmacol.* 55:1101-1107, 1999; Yamashita y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88:11515-11519, 1991).

Sin embargo, se ha reportado que existen funciones adicionales de la histamina para las cuales no se ha identificado el receptor. Por ejemplo, en 1994, Raible y otros demostraron que la histamina y la R- α -metilhistamina podrían activar la movilización de calcio en eosinófilos humanos (Raible y
5 otros, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149:1506-1511, 1994). Estas respuestas fueron bloqueadas por el antagonista del receptor H₃ tioperamida. Sin embargo, la R- α -metilhistamina fue significativamente menos potente que la histamina, lo cual no fue consistente con la implicación de los subtipos de receptor H₃ conocidos. Por lo tanto, Raible y otros formularon la hipótesis de
10 la existencia de un receptor de histamina nuevo en los eosinófilos, que no es H₁, H₂, ni H₃. Más recientemente, varios grupos han identificado y caracterizado un cuarto subtipo de receptor de histamina, el receptor H₄ (Oda y otros, *J. Biol. Chem.* 275(47):36781-36786, 2000; Liu y otros, *Mol. Pharmacol.* 59:420-426, 2001; Nguyen y otros, *Mol. Pharmacol.* 59:427-433,
15 2001; Zhu y otros, *Mol. Pharmacol.* 59(3):434-441, 2001; Morse y otros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 296(3):1058-1066, 2001). Este receptor es un receptor acoplado con siete proteínas G de transmembrana de 390 aminoácidos, con aproximadamente 40% de homología con el receptor de histamina H₃. A diferencia del receptor H₃ que está localizado principalmente en el cerebro, el
20 receptor H₄ es expresado en grandes cantidades en los neutrófilos y los mastocitos, entre otras células, según lo reportan Morse y otros (citados arriba).

Los eventos que provocan la respuesta inflamatoria incluyen estimulación física (incluyendo trauma), estimulación química, infección e

invasión de un cuerpo extraño. La respuesta inflamatoria está caracterizada por dolor, aumento de la temperatura, enrojecimiento, hinchazón, reducción de la función, o una combinación de estos. Muchas condiciones tales como alergias, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD),
5 aterosclerosis y enfermedades autoinmunes que incluyen artritis reumatoide y lupus, están caracterizadas por inflamación excesiva o prolongada. La inhibición del reclutamiento de leucocitos puede ser de valor terapéutico significativo. Las enfermedades inflamatorias, o las enfermedades o condiciones mediadas por inflamación, incluyen, sin limitación, inflamación
10 aguda, inflamación alérgica e inflamación crónica.

La desgranulación (exocitosis) de mastocitos conduce a una respuesta inflamatoria que inicialmente puede estar caracterizada por una reacción de roncha e irritación modulada por histamina. Una amplia variedad de estímulos inmunológicos (por ejemplo alergenicos o anticuerpos) y no
15 inmunológicos (por ejemplo químicos) puede causar la activación, reclutamiento y desgranulación de mastocitos. La activación de mastocitos inicia respuestas inflamatorias alérgicas (H_1), que a su vez causan el reclutamiento de otras células efectoras que contribuyen más a la respuesta inflamatoria. Los receptores de histamina H_2 modulan la secreción de ácido
20 gástrico y los receptores de histamina H_3 afectan la liberación de neurotransmisor en el sistema nervioso central.

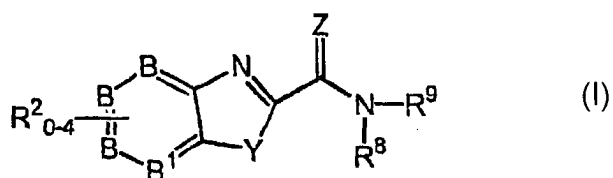
Ejemplos de libros de texto sobre el tema de la inflamación incluyen: J. I. Gallin y R. Snyderman, "Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates", 3ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 1999);

V. Stvrtinova, J. Jakubovsky y I. Hulin, "Inflammation and Fever", en "Pathophysiology Principles of Diseases" (Libro de texto para estudiantes de Medicina, Academic Press, 1995); Cecil y otros, "Textbook Of Medicine", 18ª edición (W. B. Saunders Company, 1988); y el "Steadmans Medical Dictionary".

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención muestra un compuesto de fórmula (I):

10



en donde:

B y B' son C, o hasta uno de B y B' puede ser N;

15

Y es O, S o NH;

Z es O o S;

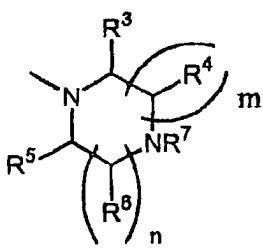
R⁸ es H y R⁹ es



en donde R¹⁰ es H o alquilo de C₁₋₄, o

20

R⁸ y R⁹ se toman junto con su N de unión para formar:



n es 1 o 2;

m es 1 o 2;

n+m es 2 o 3;

los R^2 son, independientemente, H, F, Cl, Br, I, alquilo de C_{1-4} ,

- 5 alcoxi de C_{1-4} , -cicloalquilo de C_{3-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , $-OCH_2Ph$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-OH$, $-(C=O)R^k$ (en donde R^k es H, alquilo de C_{1-4} , $-OH$, fenilo, bencilo, fenetilo o alcoxi de C_{1-6}), $-(N-R^l)(C=O)R^k$ (en donde R^l es H o alquilo de C_{1-4}), $-(N-R^l)SO_2$ -alquilo de C_{1-4} , $-(S(O)_p)$ -alquilo de C_{1-4} (en donde p es 0, 1 o 2), nitro, $-NR^lR^m$ (en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de
- 10 H, alquilo de C_{1-4} , fenilo, bencilo o fenetilo, o R^l y R^m tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C_{1-4}), $-SO_2NR^lR^m$, $-(C=O)NR^lR^m$, ciano o fenilo, en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está sustituida opcional e
- 15 independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-3} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C_{1-3} ;

- R^3 y R^4 son, independientemente, H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , alquilo de C_{1-4} -(cicloalquilo de C_{3-6}), ciano, $-CF_3$, $-(CO)NR^pR^q$, $-(CO)OR^r$, $-CH_2NR^pR^q$ o $-CH_2OR^r$; en donde R^p , R^q y R^r se seleccionan
- 20 independientemente de H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, -alquilo de C_{1-2} -(cicloalquilo de C_{3-6}), bencilo o fenetilo, o R^p y R^q tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C_{1-6} , y en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores

está opcional e independientemente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C₁₋₃;

R⁵ y R⁶ son, independientemente, H o alquilo de C₁₋₆;

R⁷ es -R^a, -R^bR^a, -R^e-O-R^a o -R^e-N(R^c)(R^d), en donde R^a es H, ciano, -(C=O)N(R^c)(R^d), -C(=NH)(NH₂), alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, radical heterocíclico de C₄₋₇ o fenilo, en donde el radical heterocíclico de C₄₋₇ está unido en un átomo de carbono y contiene uno de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₄, y opcionalmente un NH o N-alquilo de C₁₋₆ adicional en los anillos de 5 o 6 o 7 miembros, en donde R^b es alquilenilo de C₁₋₈ o alquenilenilo de C₂₋₈, en donde R^e es alquilenilo de C₂₋₈ o alquenilenilo de C₂₋₈, en donde R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆ o fenilo, o R^c y R^d tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₆, y en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está opcional e independientemente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C₁₋₃;

alternativamente, R⁷ se puede tomar junto con un R⁴ adyacente y con su carbono y nitrógeno de unión para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₆, y opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C₁₋₃;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales y ésteres

farmacéuticamente aceptables del mismo,

con las siguientes condiciones,

que el R⁶ adyacente al N debe ser H cuando el R⁴ adyacente al N sea diferente de H, y

- 5 que R² no puede ser benzoilo cuando uno de R⁴ y R⁶ sea metilo y el otro sea hidrógeno.

La invención también muestra composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y métodos de uso de dichas composiciones en el tratamiento o prevención de enfermedades y condiciones mediadas por H₄,
10 particularmente en donde es deseable antagonizar el receptor H₄.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Preferiblemente, B y B¹ son C, o B¹ puede ser N.

15 Muy preferiblemente, B y B¹ son C.

Preferiblemente, Y es NH.

Preferiblemente, Z es O.

Preferiblemente, R¹⁰ es H o metilo.

Preferiblemente, n es 1 y m es 1.

20 Preferiblemente, R² se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -O-ciclopentilo, -O-ciclohexilo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -OH, -COOH, -C(O)-fenilo, -C(O)-bencilo, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -

NCH₃COCH₃, -NH₂SO₂CH₃, -NCH₃SO₂CH₃, -SOCH₃, -SO₂CH₃, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -pirrolidin-1-ilo, -imidazolidin-1-ilo, -pirazolidin-1-ilo, -piperidin-1-ilo, -piperazin-1-ilo, -morfolin-4-ilo, -tiomorfolin-4-ilo, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(CH₂CH₃)₂, -SO₂-pirrolidin-1-ilo, -SO₂-imidazolidin-1-ilo, -SO₂-pirazolidin-1-ilo, -SO₂-piperidin-1-ilo, -SO₂-piperazin-1-ilo, -SO₂-morfolin-4-ilo, -SO₂-tiomorfolin-4-ilo, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)-pirrolidin-1-ilo, -C(O)-imidazolidin-1-ilo, -C(O)-pirazolidin-1-ilo, -C(O)-piperidin-1-ilo, -C(O)-piperazin-1-ilo, -C(O)-morfolin-4-ilo, -C(O)-tiomorfolin-4-ilo, -CN y fenilo.

10 Muy preferiblemente, R² se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, nitro, cloro, flúor y benzoilo. Además, es muy preferido que uno o dos R² no sean hidrógeno.

Preferiblemente, R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de:

- (a) H,
- (b) -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, n-butilo, i-butilo, t-butilo,
- (c) ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclopropilo, -CH₂-ciclopentilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂O-ciclopropilo, -CH₂O-ciclopentilo, -CH₂O-ciclohexilo,
- (d) ciano,
- (e) trifluorometilo,
- (f) -(C=O)NH₂, -(C=O)NH-alquilo de C₁₋₄, -(C=O)N(alquilo de C₁₋

$_4)_2$, $-(C=O)NH$ -fenilo, $-(C=O)$ -pirrolidin-1-ilo, $-(C=O)$ -imidazolidin-1-ilo, $-(C=O)$ -pirazolidin-1-ilo, $-(C=O)$ -piperidin-1-ilo, $-(C=O)$ -piperazin-1-ilo, $-(C=O)$ -morfolin-4-ilo, $-(C=O)$ -tiomorfolin-4-ilo,

(g) $-COOH$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COO$ -fenilo, $-COO$ -bencilo,

(h) $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-CH_2N$ (alquilo de C_{1-4}) $_2$, $-CH_2NH$ -fenilo, $-CH_2NH$ -bencilo, $-CH_2$ -pirrolidin-1-ilo, $-CH_2$ -imidazolidin-1-ilo, $-CH_2$ -pirazolidin-1-ilo, $-CH_2$ -piperidin-1-ilo, $-CH_2$ -piperazin-1-ilo, $-CH_2$ -morfolin-4-ilo, $-CH_2$ -tiomorfolin-4-ilo,

10 (i) $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2O$ -n-butilo, $-CH_2O$ -i-butilo, $-CH_2O$ -t-butilo, $-CH_2O$ -fenilo, $-CH_2O$ -bencilo y $-CH_2OCH_2$ -ciclopropilo.

Muy preferiblemente, R^3 y R^4 son, independientemente, H o $-CH_3$.

15 Preferiblemente, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H y metilo.

Muy preferiblemente, R^5 y R^6 son H.

Preferiblemente, R^7 se selecciona del grupo que consiste de:

(a) H, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$,

20 (b) ciano,

(c) $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NH$ -alquilo de C_{1-4} , $-(C=O)N$ (alquilo de C_{1-4}) $_2$, $-(C=O)NH$ -fenilo, $-(C=O)$ -pirrolidin-1-ilo, $-(C=O)$ -imidazolidin-1-ilo, $-(C=O)$ -pirazolidin-1-ilo, $-(C=O)$ -piperidin-1-ilo, $-(C=O)$ -piperazin-1-ilo, $-(C=O)$ -morfolin-4-ilo, $-(C=O)$ -tiomorfolin-4-ilo, $-CH_2(C=O)NH_2$, $-CH_2(C=O)NH$ -alquilo de C_{1-4} ,

- $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NH-fenilo}$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-pirrolidin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-imidazolidin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-pirazolidin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-piperidin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-piperazin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-morfolin-4-ilo}$, $-\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-tiomorfolin-4-ilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH-alquilo de } \text{C}_{1-4}$, -
- 5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH-fenilo}$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-pirrolidin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-imidazolidin-1-ilo}$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-pirazolidin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-piperidin-1-ilo}$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-piperazin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-morfolin-4-ilo}$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{-tiomorfolin-4-ilo}$,
- 10 (d) $-\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$,
 (e) $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-butilo, i-butilo, t-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-n-butilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-i-butilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-t-butilo}$,
- 15 (f) $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 (g) ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-\text{CH}_2\text{-ciclopropilo}$, $-\text{CH}_2\text{-ciclopentilo}$, $-\text{CH}_2\text{-ciclohexilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-ciclopropilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-ciclopentilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-ciclohexilo}$,
- 20 (h) pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, $-\text{CH}_2\text{-pirrolidinilo}$, $-\text{CH}_2\text{-imidazolidinilo}$, $-\text{CH}_2\text{-pirazolidinilo}$, $-\text{CH}_2\text{-piperidinilo}$, $-\text{CH}_2\text{-piperazinilo}$, $-\text{CH}_2\text{-morfolinilo}$, $-\text{CH}_2\text{-tiomorfolinilo}$,
 (i) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-alquilo de } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-fenilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-pirrolidin-1-ilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-imidazolidin-1-ilo}$,

ilo, -CH₂CH₂-pirazolidin-1-ilo, -CH₂CH₂-piperidin-1-ilo, -CH₂CH₂-piperazin-1-ilo, -CH₂CH₂-morfolin-4-ilo, -CH₂CH₂-tiomorfolin-4-ilo,

(j) fenilo, bencilo, fenetilo y benciloximetilo.

Muy preferiblemente, R⁷ se selecciona del grupo que consiste de

5 H, -CH₃ y -CH₂CH₃.

El R⁷ preferido tomado junto con un R⁴ adyacente y con su carbono y nitrógeno de unión, es pirrolidin-1,2-ilo, imidazolidin-1,2-ilo, imidazolidin-1,5-ilo, pirazolidin-1,5-ilo, piperidin-1,2-ilo, piperazin-1,2-ilo, morfolin-4,5-ilo y tiomorfolin-4,5-ilo.

10 El R⁷ muy preferido tomado junto con un R⁴ adyacente y con su carbono y nitrógeno de unión, es pirrolidin-1,2-ilo y piperidin-1,2-ilo.

Las "sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo" se refieren a las formas de sal y éster de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para el químico farmacéutico, esto es, las que
15 son inocuas y que afectarían favorablemente las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos de la presente invención. Estos compuestos que tienen propiedades farmacocinéticas favorables serían evidentes para el químico farmacéutico, esto es, los que son inocuos y que poseen propiedades farmacocinéticas tales que proveen aceptabilidad,
20 absorción, distribución, metabolismo y excreción adecuados. Otros factores de naturaleza más práctica que también son importantes en la selección son el costo de las materias primas y la facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y fluidez del fármaco a granel resultante. Además, las sales aceptables de carboxilatos incluyen las de sodio, potasio,

calcio y magnesio. Ejemplos de sales catiónicas adecuadas incluyen la sal bromhídrica, yodhídrica, clorhídrica, perclórica, sulfúrica, maleica, fumárica, málica, tartárica, cítrica, benzoica, mandélica, metanosulfónica, hidroetanosulfónica, bencenosulfónica, oxálica, pamoica, 2-naftalenosulfónica, 5 p-toluenosulfónica, ciclohexanosulfámica y sacárica. Ejemplos de ésteres adecuados incluyen los ésteres en donde uno o más sustituyentes carboxilo están reemplazados con p-metoxibenciloxicarbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxicarbonilo, 9-antriloxicarbonilo, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{COO}^-$, tetrahidrofur-2-iloxicarbonilo, tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo, fur-2-uloxicarbonilo, 10 benzoilmetoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, trifenilmetoxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, 2-benciloxifeniloxicarbonilo, 4-metiltiofeniloxicarbonilo, o tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo.

15 Las condiciones se basan en una falta de actividad en por lo menos un compuesto que cumple con las especificaciones de cada condición.

Los compuestos preferidos de fórmula I se prepararon según se describe en los ejemplos 1-40 y se seleccionan del grupo que consiste de:

Ej.	Compuesto
5	1 (1 <i>H</i> -Benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	2 (1 <i>H</i> -Benzoimidazol-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona
	3 (1 <i>H</i> -Benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona
	4 (1 <i>H</i> -Benzoimidazol-2-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona
	5 (8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido (1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-carboxílico)
10	6 (5-Cloro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	7 (5-Cloro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona
	8 (5-Cloro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona
	9 (5,6-Difluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	10 (5,6-Difluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona
15	11 (5,6-Difluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona
	12 (5,6-Difluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona
	13 (8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5,6-difluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-carboxílico
	14 (6-Cloro-5-fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	15 (6-Cloro-5-fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona
20	16 (6-Cloro-5-fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona
	17 (8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 6-cloro-5-fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-carboxílico
	18 (5-Cloro-6-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	19 (5-Cloro-6-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona
	20 (4-Metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona
	21 (4-Etil-piperazin-1-il)-(4-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-metanona
	22 (4-Metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	23 (4-Metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona
	24 (8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 4-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-carboxílico
	25 (8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-carboxílico
	26 (5-Metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	27 (4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-metanona
	28 Piperazin-1-il-(5-trifluorometil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-metanona
	29 (5-Fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	30 (4-Etil-piperazin-1-il)-(5-fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-metanona

26
201

5

Ej.	Compuesto
31	(5-Fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona
32	(5-Fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona
33	(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5-fluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-carboxílico
34	(3 <i>H</i> -Imidazo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
35	Benzoxazol-2-il-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
36	(7-Metil-benzoxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
37	(5-Metil-benzoxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
38	(4-Metil-benzoxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
39	Benzotiazol-2-il-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
40	(5-Benzoil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

Compuestos adicionales preferidos de fórmula I se preparan de acuerdo con los métodos de síntesis que se bosquejan en los esquemas 1 a 3, y se seleccionan del grupo que consiste de:

15

20

Ej.	Compuesto
41	(5,6-Dicloro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
42	(4,6-Difluoro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
43	(4,5-Dimetil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
44	(5,6-Dimetil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
45	(5-Metoxi-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
46	(4-Metil-piperazin-1-il)-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-metanona
47	(5-Cloro-benzoxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
48	(5-Fluoro-benzoxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
49	(6-Fluoro-benzoxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
50	(5,7-Difluoro-benzoxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
51	(4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometoxi-benzoxazol-2-il)-metanona
52	(5-Cloro-benzotiazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
53	(4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)-metanona

Los siguientes términos se definen más abajo y por su uso en toda la descripción.

"Alquilo" incluye hidrocarburos de cadena recta y ramificada con al menos un hidrógeno removido para formar un grupo de radical. Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y así sucesivamente. Alquilo no incluye cicloalquilo.

"Alquenilo" incluye radicales hidrocarburo de cadena recta y ramificada como arriba, con al menos un doble enlace carbono-carbono (sp^2). Los alquenos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo, y así sucesivamente. Alqueno no incluye cicloalqueno.

"Alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con un oxígeno terminal que enlaza el grupo alquilo con el resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, y así sucesivamente. "Aminoalquilo", "tioalquilo" y "sulfonilalquilo" son análogos a alcoxi, reemplazando el átomo de oxígeno terminal del alcoxi con NH (o NR), S y SO_2 , respectivamente.

"Cicloalquilo" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y así sucesivamente.

"Halo" y **"halógeno"** incluyen flúor, cloro, bromo y yodo, y de preferencia flúor o cloro.

"Paciente" o **"sujeto"** incluye mamíferos tales como humanos y animales (perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos), en necesidad de observación, experimentación, tratamiento o prevención con respecto a la enfermedad o condición relevante.

Preferiblemente el paciente es un ser humano.

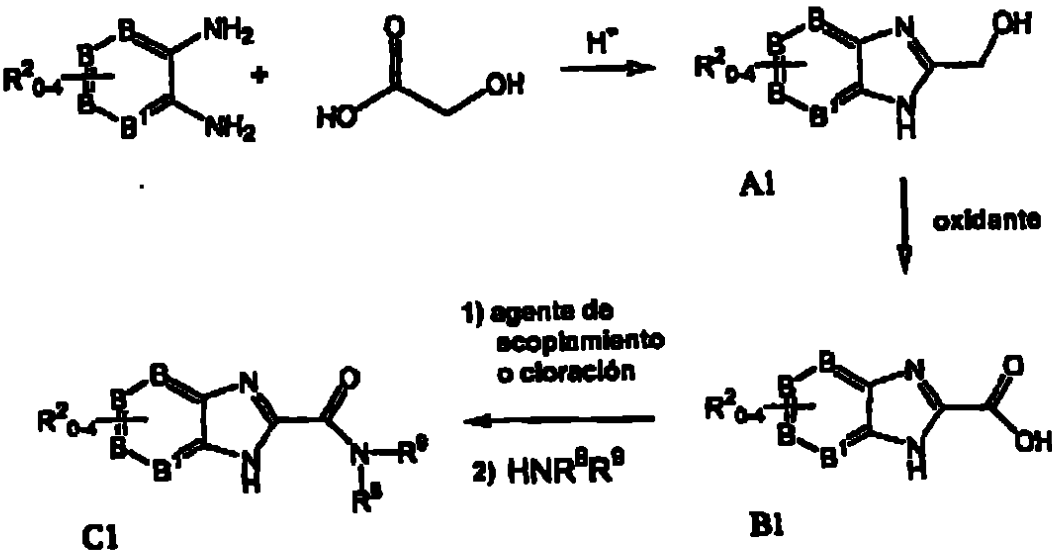
"Composición" incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, y también cualquier producto que resulte directa o indirectamente de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos anteriormente descritos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos o los esquemas y ejemplos que se describen a continuación. Para obtener los diversos compuestos de la presente, en el esquema de reacción se pueden emplear materiales de partida que llevan los sustituyentes finalmente deseados, con o sin protección según sea apropiado. Alternativamente puede ser necesario emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que puede ser llevado en el esquema de reacción, y reemplazarlo con el sustituyente deseado según sea apropiado.

15

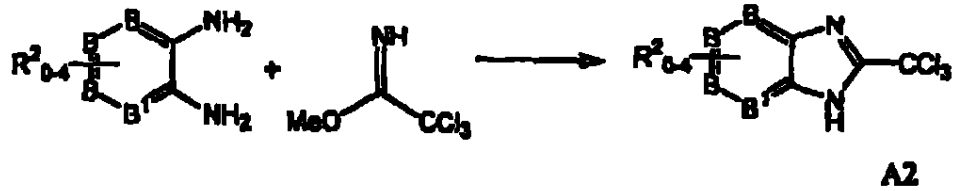
Esquema 1

20

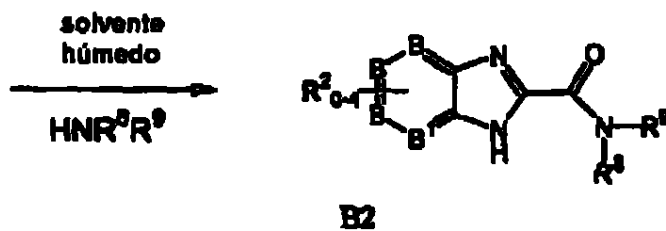


Haciendo referencia al esquema 1 se describen las siguientes notas y adiciones. Los materiales de partida y el HNR^aR^b están disponibles comercialmente o su síntesis es conocida en la técnica.

5

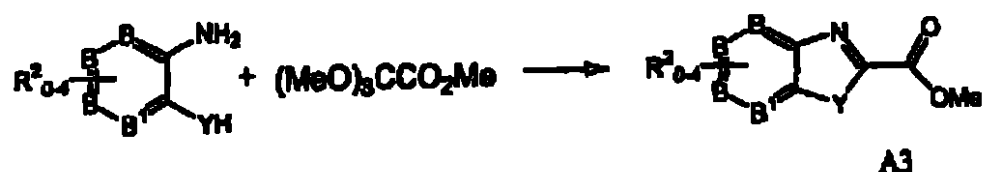
Esquema 2

10



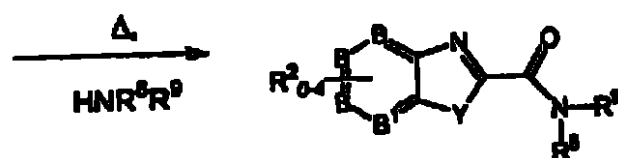
Haciendo referencia al esquema 2 se describen las siguientes notas y adiciones. Los materiales de partida y el HNR^aR^b están disponibles comercialmente o su síntesis es conocida en la técnica.

15

Esquema 3

Y = S, O

5



B3

10

Haciendo referencia al esquema 3 se describen las siguientes notas y adiciones. Los materiales de partida y el HNR^5R^6 están disponibles comercialmente o su síntesis es conocida en la técnica.

La expresión del receptor H_4 en células inmunes, incluyendo algunos leucocitos y mastocitos, hace de estas un blanco importante para la intervención terapéutica en una gama de trastornos inmunológicos e inflamatorios (tales como inflamación alérgica, crónica o aguda). Específicamente, se espera que los ligandos del receptor H_4 sean útiles para el tratamiento o prevención de varios estados patológicos en los mamíferos.

De esta manera, de acuerdo con la invención, los compuestos descritos, antagonistas del receptor H_4 , y las composiciones de los mismos, son útiles para mejorar los síntomas asociados con las siguientes condiciones y enfermedades: trastornos inflamatorios, asma, soriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del Intestino, esclerosis múltiple, trastornos alérgicos, rinitis alérgica, trastornos

dermatológicos, enfermedad autoinmune, trastornos linfáticos, aterosclerosis y trastornos de inmunodeficiencia, así como también para el tratamiento y la prevención de las mismas. Los compuestos descritos también pueden ser de utilidad como adyuvantes en quimioterapia o en el tratamiento de la piel

5 samosa.

Los aspectos de la invención incluyen (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o uno o más compuestos preferidos descritos en la presente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; (b) un fármaco envasado que comprende (1)

10 una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y (2) instrucciones para la administración de dicha composición para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por H_4 .

La invención también provee un método para el tratamiento de

15 una condición mediada por H_4 en un paciente, dicho método comprendiendo administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro compuesto descrito o preferido. Por ejemplo, la invención muestra un método para el tratamiento de una condición mediada por H_4 en un paciente, dicho método

20 comprendiendo administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva para antagonizar H_4 de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I).

El efecto de un antagonista también se puede producir por medio de un agonista inverso. El agonismo inverso describe la propiedad de un

compuesto para desactivar un receptor que exhibe actividad constitutiva. La actividad constitutiva se puede identificar en células que han sido obligadas a sobreexpresar el receptor H₄ humano. La actividad constitutiva se puede medir examinando las concentraciones de AMPc, o midiendo un gen reportero

5 sensible a la concentración de AMPc después de un tratamiento con un agente estimulador de AMPc tal como forskolina. Después del tratamiento con forskolina, las células que sobreexpresan los receptores H₄ exhibirán concentraciones de AMPc más bajas que las células que no los expresan. Los compuestos que se comportan como agonistas de H₄ reducirán, de

10 manera dependiente de la dosis, las concentraciones de AMPc estimuladas por forskolina en células que expresan H₄. Los compuestos que se comportan como agonistas inversos de H₄ estimularán, de manera dependiente de la dosis, las concentraciones de AMPc en las células que expresan H₄. Los compuestos que se comportan como antagonistas de H₄ bloquearán la

15 inhibición de AMPc inducida por un agonista de H₄, o los aumentos de AMPc inducidos por un agonista inverso de H₄.

Modalidades adicionales de la invención incluyen compuestos descritos que son inhibidores de la función del receptor H₄ de histamina de mamífero, inhibidores de la inflamación o las respuestas inflamatorias *in vivo* o

20 *in vitro*, moduladores de la expresión de una proteína receptora H₄ de histamina de mamífero, inhibidores de la activación de leucocito polimorfonuclear *in vivo* o *in vitro*, o combinaciones de las anteriores, y los métodos correspondientes de tratamiento, profilaxis y diagnóstico, que comprenden el uso de un compuesto descrito.

Los expertos en la materia serán capaces de determinar la dosificación apropiada para un paciente de acuerdo con los métodos conocidos, tomando en consideración factores tales como la edad, el peso, la salud general, el tipo de síntomas que requieren el tratamiento y el uso de otros medicamentos. En general, una cantidad efectiva será de entre 0.01 y 1000 mg/kg por día, de preferencia entre 0.5 y 300 mg/kg de peso corporal, y las dosificaciones diarias serán de entre 10 y 5000 mg para un sujeto adulto de peso normal. Las cápsulas, tabletas u otras formulaciones (tales como líquidos y tabletas recubiertas con película) pueden ser de entre 0.5 y 200 mg, por ejemplo de 1, 3, 5, 10, 15, 25, 35, 50, 60 y 100 mg, y se pueden administrar de acuerdo con los métodos descritos.

Las formas de dosis unitarias incluyen tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales, emvasadas en recipientes adaptados para subdivisión en dosis individuales. Las formas de dosis unitarias también se pueden adaptar para varios métodos de administración, incluyendo formulaciones de liberación controlada tales como implantes subcutáneos. Los métodos de administración incluyen oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (en gotas, polvos, ungüentos, geles o cremas), y por inhalación (una atomización bucal o nasal).

Las formulaciones parenterales incluyen soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones, emulsiones y polvos estériles farmacéuticamente aceptables para la preparación de las mismas. Ejemplos

de vehículos incluyen agua, etanol, políoles (propilenglicol, polietilenglicol), aceites vegetales y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo.

La fluidez se puede mantener usando un recubrimiento tal como lecitina, un agente tensioactivo, o manteniendo un tamaño de partícula apropiado. Los

5 vehículos para formas de dosis sólidas incluyen (a) rellenos o diluyentes, (b) aglutinantes, (c) humectantes, (d) agentes de desintegración, (e) retardadores de solución, (f) aceleradores de absorción, (g) adsorbentes, (h) lubricantes, (i) agentes amortiguadores y (j) propulsores.

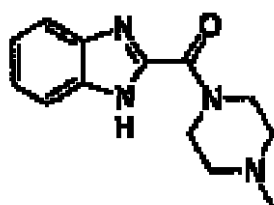
Las composiciones también pueden contener adyuvantes tales
10 como agentes conservadores, agentes de mojado, emulsionantes y agentes de dispersión; agentes antimicrobianos tales como parabenos, clorobutanol, fenol y ácido sórbico; agentes isotónicos tales como un azúcar o cloruro de sodio; agentes que prolongan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina; y agentes incrementadores de absorción.

15

EJEMPLOS

El formato de los siguientes datos de ^1H RMN es:
desplazamiento químico en ppm (multiplicidad, constante de acoplamiento J
20 en Hz, integración).



Ejemplo 1

5

(1H-Benzimidazol-2-yl)-(4-metil-piperazin-1-yl)-metanona**Procedimiento general 1:****2-Triclorometil-1H-benzimidazol**

10 Se agregó 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo (1.63 mL, 9.22 mmol) a una solución de fenilendiamina (1.0 g, 9.2 mmol) en ácido acético (30 mL), que después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla y se recogió el precipitado resultante. El sólido se lavó con agua (2 x 30 mL) y se secó al vacío para producir 1.90 g (88%) de 2-

15 triclorometil-1H-benzimidazol, que se usó sin mayor purificación. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_8H_5Cl_3N_2$, 233.95; m/z encontrada, 235.0 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 13.45 (br s, 1H), 7.68 (br m, 2H), 7.35 (m, 2H).

Procedimiento general 2:

20 **(1H-Benzimidazol-2-yl)-(4-metil-piperazin-1-yl)-metanona**

A una suspensión de 2-triclorometil-1H-benzimidazol (100 mg, 0.42 mmol) en acetonitrilo/agua, 3:1 (4.0 mL), se le agregó N-metilpiperazina (0.93 mL, 0.84 mmol), seguida por K_2CO_3 4M (0.30 mL). La mezcla de reacción se agitó 24 h y después se diluyó con solución saturada de $NaHCO_3$.

(3 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). El extracto orgánico se secó y el solvente se evaporó para dar un producto crudo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: metanol 4% /diclorometano), para producir 54 mg (52%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{16}N_4O$, 244.13; m/z encontrada, 245.2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13.2 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 158.1, 145.5, 142.3, 133.2, 124.1, 122.4, 120.1, 112.2, 55.0, 54.4, 46.0, 45.5, 42.3.

10

Preparación alternativa del ejemplo 1 (esquema 1)

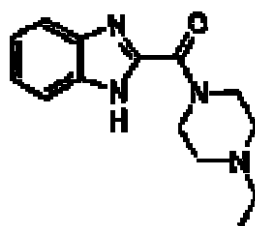
A. Ácido benzimidazol-2-carboxílico

Se agregó 2-hidroximetilbencimidazol (6.75 mmol) a un matraz que contenía agua caliente (25 mL). Se agregó a la mezcla de reacción una solución 2 N de Na_2CO_3 (5 mL) hasta que llegó a un pH de 10-12, seguido por la adición de $KMnO_4$ (~10 mmol). La mezcla de reacción se dejó entonces a reflujo durante 0.5 h. La solución caliente se filtró y el filtrado se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó ácido acético 3 N, hasta que el pH llegó a 3-4. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se enjuagó con agua y éter para obtener el intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_9H_9N_2O_2$, 162.04; m/z encontrada, 163.10 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.61-7.55 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H).

20

B. (1H-Benzimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

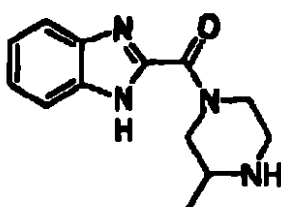
Se agregó diisopropiletilamina (2.2 mmol) a una solución de ácido benzoimidazol-2-carboxílico (3.59 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 3.00 mmol), 1-hidroxí-
 5 7-azabenzotriazol (HOAT, 3.00 mmol) y 1-metilpiperazina (2.00 mmol) en DMF (0.5 M). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con HCl 1 N, solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para obtener
 10 el producto crudo como un aceite viscoso que se purificó por cromatografía en columna (40 g, columna de sílice Biotage en metanol (NH₃ 2M) 3-10% /diclorometano), produciendo el compuesto del título purificado (1.68 mmol, 47%). Análisis elemental: calculado para C₁₃H₁₆N₄O, C, 63.91; H, 6.60; N, 22.93; encontrado, C, 63.76; H, 6.79; N, 22.87. Los datos de EM y ¹H RMN coincidieron con los de la muestra preparada arriba.
 15

Ejemplo 2**(1H-Benzimidazol-2-il)-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el

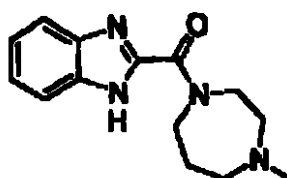
procedimiento general 2, usando 2-triclorometil-1*H*-benzoimidazol (ejemplo 1, 100 mg, 0.42 mmol) y *N*-etilpiperazina (0.10 mL, 0.84 mmol). La purificación produjo 16 mg (15%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para C₁₄H₁₃N₄O, 258.15; *m/z* encontrada, 259.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.60 (br s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 4.81 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 3

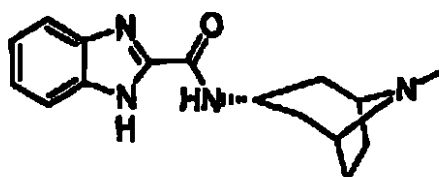


(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-(3-metil-piperazin-1-yl)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 2-triclorometil-1*H*-benzoimidazol (ejemplo 1, 100 mg, 0.42 mmol) y 2-metilpiperazina (84 mg, 0.84 mmol). La purificación produjo 55 mg (54%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para C₁₃H₁₆N₄O, 244.13; *m/z* encontrada, 245.2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) una mezcla de rotámeros: 12.1 (br s, 1H), 7.80-7.52 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.02 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.5H), 5.93 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.5H), 4.74 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 0.5H), 3.21-2.88 (m, 4H), 2.67-2.62 (m, 0.5H), 1.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Ejemplo 4**5 (1H-Benzimidazol-2-yl)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-yl)-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 2-triclorometil-1H-benzimidazol (ejemplo 1, 100 mg, 0.42 mmol) y N-metilhomopiperazina (96 mg, 0.84 mmol). La
 10 purificación produjo 25 mg (23%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{18}N_4O$, 258.15; m/z encontrada, 259.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.64-7.66 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.94 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H).
 15

Ejemplo 5

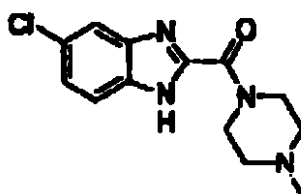
20

(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-yl)-amida del ácido 1H-benzimidazol-2-carboxílico

La reacción se llevó a cabo como se describe en el

procedimiento general 2, usando 2-triclorometil-1*H*-benzoimidazol (ejemplo 1, 100 mg, 0.42 mmol) y diclorhidrato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilamina (172 mg, 0.84 mmol) en THF (3 mL). La purificación produjo 10 mg (10%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{16}H_{20}N_4O$, 284.16; *m/z* encontrada, 285.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.70 (br s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H).

10

Ejemplo 6

(5-Cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

15

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, con 5-cloro-2-triclorometil-1*H*-benzoimidazol disponible comercialmente (100 mg, 0.37 mmol) y *N*-metilpiperazina (0.08 mL, 0.75 mmol). La purificación produjo 65 mg (63%) del compuesto del título.

20 EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{15}ClN_4O$, 278.09; *m/z* encontrada 279.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 13.29 (s, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.71 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

Preparación alternativa del ejemplo 6 (esquema 1)

A. (5-Cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-metanol

Una mezcla de 3-cloro-benceno-1,2-diamina (5.68 g) en HCl 4 N (40 mL) se trató con ácido glicólico (7 mL, solución al 70% en agua), y se puso en reflujo 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró. Después, el filtrado se neutralizó con NH₄OH concentrado y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron bajo presión reducida para dar el intermediario del título (6.59 g). Este material se usó en el paso B sin mayor purificación.

10 **B. Acido 5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-carboxílico**

Una mezcla de (5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-metanol (3.8 g) suspendido en carbonato de sodio 2 N (110 mL), se trató con una solución de KMnO₄ (4.935 g en 310 mL de agua). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h y después se filtró. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente y la solución se llevó a un pH ácido agregando ácido acético 3N, para producir un precipitado. El material sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para dar el intermediario del título (2.910 g). Este material se usó en el paso C sin mayor purificación.

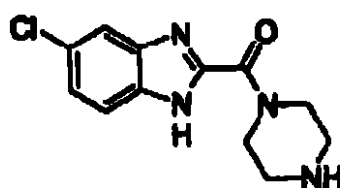
20 **C. (5-Cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona**

Se trató ácido 5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-carboxílico (0.197 g) en DMF (3 mL) con 1,1'-carbonildimidazol (CDI, 0.163 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó 1 h. La mezcla resultante se trató con *N*-metilpiperazina (0.111 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

Esta mezcla se diluyó entonces con agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio; el solvente se removió. El residuo se purificó entonces por medio de cromatografía de gel de sílice (10 g) (metanol (NH₃ 2M) 0-5% /diclorometano), para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.160 g). Los datos de EM y ¹H RMN coincidieron con los del compuesto preparado arriba.

Ejemplo 7

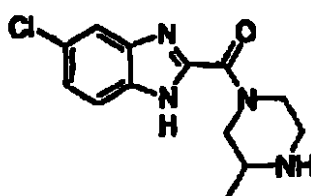
10



5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona

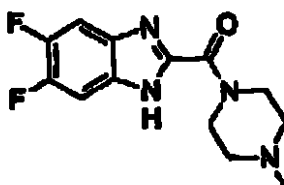
15 La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, con 5-cloro-2-triclorometil-1H-benzimidazol disponible comercialmente (100 mg, 0.37 mmol) y piperazina (64 mg, 0.75 mmol) en THF (3 mL). La purificación produjo 10 mg (10%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para C₁₂H₁₃ClN₄O, 264.06; m/z encontrada 265.2, [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 13.29 (s, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

20

Ejemplo 8**5 (5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 5-cloro-2-triclorometil-1H-benzoimidazol disponible comercialmente (100 mg, 0.37 mmol) y 2-metilpiperazina (74 mg, 0.74 mmol). La purificación produjo 41 mg (40%) del compuesto del título.

EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{16}ClN_4O$, 278.09; m/z encontrada 279.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), una mezcla de rotámeros: 7.52-7.61 (bm, 2H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.00 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.5H), 5.89 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.5H), 4.75-4.71 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 0.5H), 3.21-2.88 (m, 4H), 2.68-2.65 (m, 0.5H), 1.21-1.17 (m, 3H).

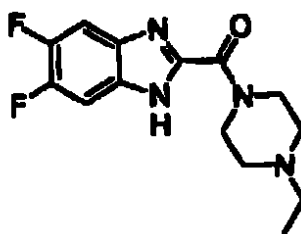
Ejemplo 9**(5,6-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona****A. 5,6-Difluoro-2-triclorometil-1H-benzoimidazol**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el

procedimiento general 1, con 4,5-difluoro-1,2-fenilendiamina (1.00 g, 6.94 mmol). El precipitado seco se trituró con diclorometano (3 x 10 mL), seguido por hexano (3 x 10 mL), para dar 890 mg (48%) del intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_8H_5Cl_3F_2N_2$, 269.93; m/z encontrada 271.0, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10.0 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 10.0, 7.3, 1H$), 7.32 (dd, $J = 9.8, 6.3, 1H$).

B. (5,6-Difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, con 5,6-difluoro-2-triclorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0.37 mmol) y N-metilpiperazina (0.08 mL, 0.75 mmol). La purificación produjo 42 mg (40%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{14}F_2N_4O$, 280.11; m/z encontrada 281.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.9 (br s, 1H), 7.56-7.31 (bm, 2H), 4.76 (m, 2H), 3.95 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H).

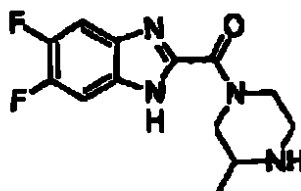
Ejemplo 10

5

(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-etil-piperazin-1-yl)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 5,6-difluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol (ejemplo 9, paso A, 100 mg, 0.39 mmol) y N-etilpiperazina (0.10 mL, 0.79 mmol). La purificación produjo 31 mg (28%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{16}F_2N_4O$, 294.13; m/z encontrada 295.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.70 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 4.77 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 11

20

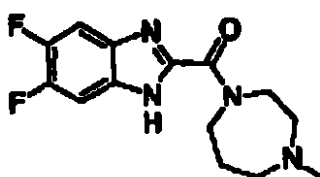
(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-(3-metil-piperazin-1-yl)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, con 5,6-difluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol

(ejemplo 9, paso A, 100 mg, 0.37 mmol) y 2-metilpiperazina (74 mg, 0.37 mmol). La purificación produjo 30 mg (28%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{14}F_2N_4O$, 280.11; m/z encontrada 281.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), una mezcla de rotámeros: 11.6 (br s, 1H), 7.35-7.27 (bm, 2H), 5.99 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.5H), 5.88 (d, $J = 12.6$ Hz, 0.5H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 0.5H), 3.04-2.67 (m, 4H), 2.67-2.63 (m, 0.5H), 1.20-1.18 (m, 3H).

Ejemplo 12

10

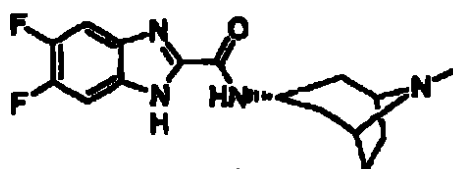


(5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

15

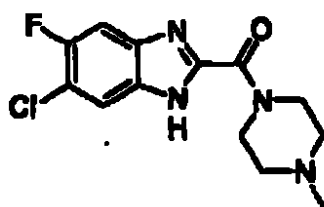
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 5,6-difluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol (ejemplo 9, paso A, 100 mg, 0.37 mmol) y N-metilhomopiperazina (84 mg, 0.74 mmol). La purificación produjo 29 mg (27%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{16}F_2N_4O$, 294.13; m/z encontrada 295.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.12 (br s, 1H), 7.47-7.40 (bm, 2H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.94 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.41 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H).

20

Ejemplo 13

5 (8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5,6-difluoro-1H-benzoimidazol-2-carboxílico

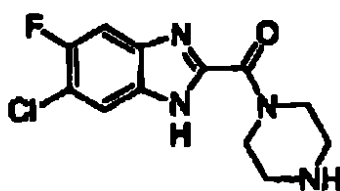
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 5,6-difluoro-2-triclorometil-1H-benzoimidazol (ejemplo 9, paso A, 100 mg, 0.37 mmol) y diclorhidrato de 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina (157 mg, 0.74 mmol). La purificación produjo 25 mg (21%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{18}H_{18}F_2N_4O$, 320.14; m/z encontrada 321.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.04 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.41 (br s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.40-2.34 (m, 5H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 2H), 1.88-1.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H).

Ejemplo 14**5 (6-Cloro-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona****A. 6-Cloro-5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 1, con 4-fluoro-5-cloro-1,2-fenilendiamina (1.00 g, 6.25 mmol). El precipitado seco se trituró con diclorometano (3 x 10 mL), seguido por hexano (3 x 10 mL), para dar 1.09 g (59%) de 6-cloro-5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_8H_3Cl_4FN_2$, 285.90; m/z encontrada 287.1, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10.2 (br s, 1H), 7.57 (d, $J = 5.6$, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$, 1H).

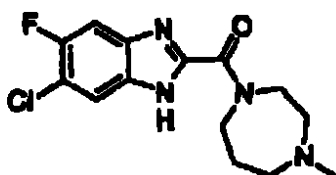
15 B. (6-Cloro-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, con 6-cloro-5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol (100 mg, 0.35 mmol) y N-metilpiperazina (0.08 mL, 0.70 mmol). La purificación produjo 58 mg (58%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{14}ClFN_4O$, 296.08; m/z encontrada 297.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.71-7.69 (br s, 1H), 7.39-7.37 (br s, 2H), 4.63 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 15**5 (6-Cloro-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 6-cloro-5-fluoro-triclorometil-1H-benzimidazol (ejemplo 14, paso A, 100 mg, 0.35 mmol) y piperazina (59 mg, 0.70 mmol). La purificación produjo 10 mg (10%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{12}H_{12}ClFN_4O$, 282.07; m/z encontrada 283.1, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.72 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.05 (m, 4H).

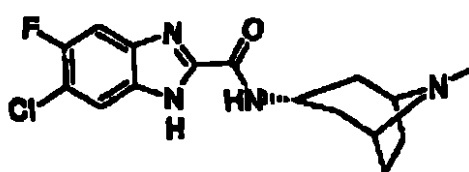
15

Ejemplo 16**20 (6-Cloro-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 6-cloro-5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol (ejemplo 14, paso A, 100 mg, 0.35 mmol) y N-

metilhomopiperazina (79 mg, 0.70 mmol). La purificación produjo 29 mg (27%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{16}ClFN_2O$, 310.10; m/z encontrada 311.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.2 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.61-4.64 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.11-2.17 (m, 2H).

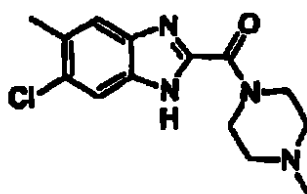
Ejemplo 17



(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 6-cloro-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-carboxílico

15

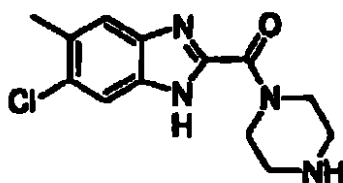
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, con 6-cloro-5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzoimidazol (ejemplo 14, paso A, 100 mg, 0.35 mmol) y clorhidrato de 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilamina (149 mg, 0.70 mmol). La purificación produjo 35 mg (30%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{16}H_{18}ClFN_4O$, 338.12; m/z encontrada 337.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.39-2.32 (m, 5H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.96-1.954 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H).

Ejemplo 18**5 (5-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona****A. 5-Cloro-6-metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 1, con 5-cloro-6-metil-1,2-fenilendiamina (1.00 g, 6.41 mmol). El precipitado seco se trituró con diclorometano (3 x 10 mL), seguido por hexano (3 x 10 mL), para dar 950 mg (53%) del intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_9H_8Cl_4N_2$, 281.93; m/z encontrada 283.0, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H).

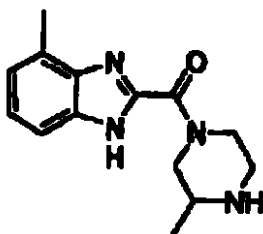
15 B. (5-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, con 5-cloro-6-metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0.35 mmol) y N-metilpiperazina (0.08 mL, 0.71 mmol). La purificación produjo 36 mg (35%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{17}ClN_4O$, 292.11; m/z encontrada 293.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.5 (br s, 1H), 7.71-7.32 (bm, 2H), 4.73 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejempl 19**5 (5-Cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 5-cloro-6-metil-triclorometil-1H-benzimidazol (ejemplo 18, paso A, 100 mg, 0.35 mmol) y piperazina (60 mg, 0.71 mmol). La purificación produjo 8 mg (8%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{15}ClN_4O$, 278.09; m/z encontrada 279.1, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.75-7.28 (br m, 2H), 4.71 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).

15

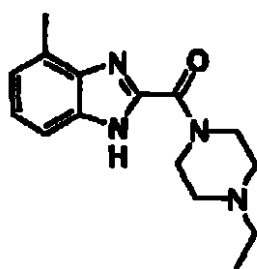
Ejemplo 20**20 (4-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona****A. 4-Metil-2-triclorometil-1H-benzimidazol**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 1, usando 2,3-diaminotolueno (1.19 g, 9.74 mmol) y

2,2,2-tricloroacldimidato de metilo (1.20 mL, 9.74 mmol). La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc 40% /hexano) produjo 830 mg (34%) del intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_9H_7Cl_3N_2$, 247.97; m/z encontrada 249.0, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9.78 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.27 (d, $J = 7.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).

B. (4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona

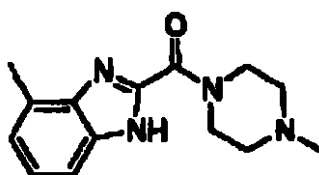
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 4-metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0.40 mmol) y 2-metilpiperazina (80 mg, 0.80 mmol) en THF (3 mL). La purificación produjo 27 mg (26%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{18}N_4O$, 258.15; m/z encontrada 259.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), una mezcla de rotámeros: 11.59 (br m, 1H), 7.64 (br m, 0.5H), 7.21 (br m, 1H), 7.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.18-5.84 (br mm, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.40 (ddd, $J = 3.03, 12.6, 14.15$ Hz, 0.5H), 3.17 (m, 1H), 3.10-2.86 (m, 3.5H), 2.70-2.45 (m, 4H), 1.80 (br s, 1H), 1.17 (d, $J = 6.32$ Hz, 3H).

Ejemplo 21

5

(4-Etil-piperazin-1-il)-(4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 4-metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol
10 (ejemplo 20, paso A, 100 mg, 0.40 mmol) y N-etilpiperazina (0.10 mL, 0.80 mmol) en THF (3 mL). La purificación produjo 67 mg (62%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para C₁₅H₂₀N₄O, 272.16; m/z encontrada 273.2, [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.89 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 0.5H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 4.86 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.91 (m, 2H),
15 2.66 (s, 1.5H), 2.63-2.56 (m, 4H), 2.52 (s, 1.5H), 2.48 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 22**5 (4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 4-metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol (ejemplo 20, paso A, 100 mg, 0.40 mmol) y N-metilpiperazina (0.09 mL, 0.80 mmol). La purificación produjo 51 mg (50%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para C₁₄H₁₉N₄O, 258.15; m/z encontrada 259.2, [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.53 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 7.22 (m, 1H), 7.10 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.85 (br m, 1H), 4.78 (br m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.66 (s, 1.5H), 2.57 (m, 4H), 2.50 (s, 1.5H), 2.36 (s, 3H).

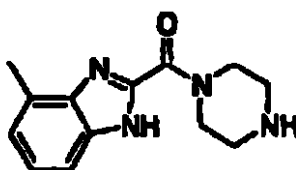
Preparación alternativa del ejemplo 22 (esquema 1)**A. (4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanol**

20 Una mezcla de 3-metil-benceno-1,2-diamina (3.77 g, 30.8 mmol) y ácido glicólico (5 mL, solución en agua al 70%) en HCl 4 N (30 mL), se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla caliente se dejó enfriar y se filtró. La neutralización del filtrado con NH₄OH concentrado produjo un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, para dar 0.95 g

(19%) del intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_9H_{10}N_2O$, 162.08; m/z encontrada 163.1, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.88 (br, 3H), 2.55 (s, 3H).

5 B. (4-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

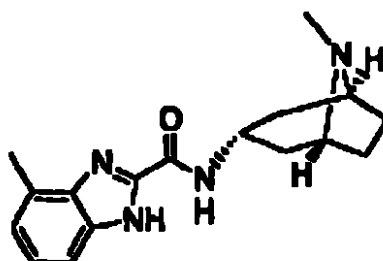
A una suspensión de (4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanol (0.84 g, 5.18 mmol) en agua (10 mL) se le agregó Na_2CO_3 2 M (10 mL). A la mezcla se le agregó a gotas una solución 0.1 M de $KMnO_4$ (1.4 g, 8.8 mmol).
10 Esta mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h y después se filtró aún caliente; el filtrado frío se acidificó con ácido acético 3 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El ácido crudo (0.56 g, 62%) se usó en el acoplamiento con amida sin mayor purificación. A una suspensión del ácido (111.6 mg, 0.63 mmol) en DMF (3 mL) se le agregó
15 CDI (108.9 mg, 0.67 mmol), y esta mezcla se agitó 1 h. Después se le agregó la metilpiperazina (80 μ l), y la mezcla de reacción se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se vació en agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico combinado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre SiO_2 (10 g) bajo condiciones de
20 gradiente (diclorometano /metanol (NH_3 2 M) 1%-8%), para dar 124.3 mg (76%) de un sólido blanco. Los datos de EM y 1H RMN coincidieron con los del producto obtenido arriba.

Ejemplo 23**5 (4-Metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 4-metil-2-triclorometil-1*H*-benzoimidazol (ejemplo 20, paso A, 100 mg, 0.40 mmol) y piperazina (69 mg, 0.80 mmol). La

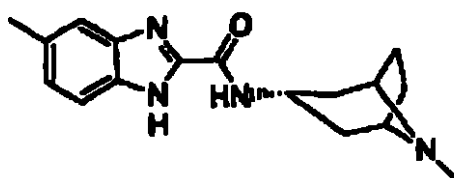
10 purificación produjo 4 mg (4%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para C₁₃H₁₆N₄O, 244.13; m/z encontrada 245.2, [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.36 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.5H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.5H), 4.80 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.67 (s, 1.5H),

15 2.54 (s, 1.5H).

Ejemplo 24

(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-Il)-amida del ácido 4-metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico

La reacción se llevó a cabo como se describe en el
 10 procedimiento general 2, usando 4-metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol
 (ejemplo 20, paso A, 100 mg, 0.40 mmol) y diclorhidrato de 8-metil-8-
 azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (170 mg, 0.80 mmol). La purificación produjo
 16 mg (13%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada
 para $C_{17}H_{22}N_4O$, 298.18; m/z encontrada 299.3, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz,
 15 $CDCl_3$), una mezcla de rotámeros: 11.56 (br m, 1H), 8.09 (br m, 1H), 7.64 (d, J
 = 8.1 Hz, 0.6H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 0.4H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J =
 7.3 Hz, 0.8H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 0.4H), 4.34 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 3.23 (br
 s, 2H), 2.68 (s, 1.4H), 2.60 (s, 1.6H), 2.34 (mm, 5H), 2.22 (m, 2H), 1.99 (m,
 2H), 1.87 (d, J = 14.4 Hz, 2H).

Ejemplo 25

5 (8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5-metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico

A. 5-Metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol

La reacción se llevó a cabo como se describe en el
 10 procedimiento general 1, usando 3,4-diaminotolueno (1.33 g, 10.88 mmol) y
 2,2,2-tricloroacidimidato de metilo (1.33 mL, 10.88 mmol). La purificación por
 cromatografía de gel de sílice (EtOAc 40% /hexano) produjo 980 mg (36%) del
 intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para
 $C_9H_7Cl_3N_2$, 247.97; m/z encontrada 249.0, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz,
 15 $CDCl_3$): 9.77 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.19 (dd, $J = 1.3, 8.6$
 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

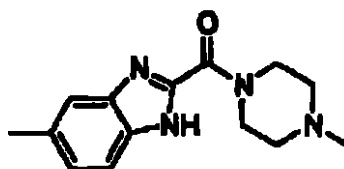
B. (8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5-metil-1H-benzoimidazol-2-carboxílico

La reacción se llevó a cabo como se describe en el
 20 procedimiento general 2, usando 5-metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol (100
 mg, 0.40 mmol) y diclorhidrato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilamina (170
 mg, 0.80 mmol) en THF (3 mL). La purificación produjo 12 mg (10%) del
 compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{17}H_{22}N_4O$,
 298.18; m/z encontrada 299.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.55 (br

s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.55H), 7.58 (br s, 0.45H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.45H), 7.33 (br s, 0.55H), 7.16 (m, 1H), 4.34 (q, $J = 7.07$ Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H).

5

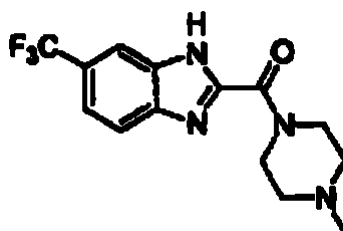
Ejemplo 26



10 **(5-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 5-metil-2-triclorometil-1H-benzoimidazol (ejemplo 25, paso A, 100 mg, 0.40 mmol) y N-metilpiperazina (0.09 mL, 0.80 mmol). La purificación produjo 36 mg (35%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{18}N_4O$, 258.15; m/z encontrada 259.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.24 (br s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.6H), 7.60 (br s, 0.4H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.4H), 7.29 (br s, 0.6H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.4H) 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.6H), 4.79 (br m, 2H), 3.94 (m, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

20

Ejemplo 27

5

(4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona**A. 2-Triclorometil-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el
 10 procedimiento general 1, usando 4-(trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (1.0 g, 5.68 mmol) y 2,2,2-tricloroacidimidato de metilo (0.70 mL, 5.68 mmol). La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc 40% /hexano) produjo 930 mg (54%) del intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_9H_4Cl_3F_3N_2$, 301.94; m/z encontrada 303.0, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 10.16 (br s, 1H), 8.18 (br s, 0.55H), 7.98 (br d, $J = 8.08$ Hz, 0.5H), 7.83 (br s, 0.45H), 7.64 (m, 1.5H).

15

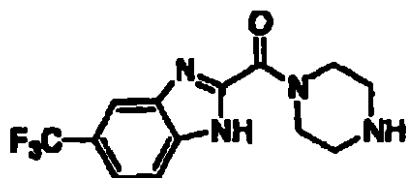
B. (4-Metil-piperazin-1-il)-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el
 20 procedimiento general 2, usando 2-triclorometil-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0.33 mmol) y N-metilpiperazina (0.07 mL, 0.66 mmol). La purificación produjo 42 mg (41%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{15}F_3N_4O$, 312.12; m/z encontrada 313.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.01 (br s, 1H), 7.72 (br m, 1H),

7.58 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 28

5

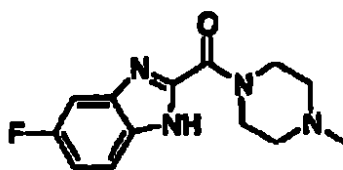


Piperazin-1-il-(5-trifluorometil-1*H*-benzolimidazol-2-il)-metanona

10

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 2-triclorometil-5-trifluorometil-1*H*-benzolimidazol (ejemplo 27, paso A, 100 mg, 0.33 mmol) y piperazina (57 mg, 0.66 mmol). La purificación produjo 6 mg (6%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{13}F_3N_4O$, 298.10; m/z encontrada 299.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.01 (br s, 1H), 8.12 (br s, 0.5H), 7.87 (br, 1H), 7.60 (br m, 1.5H), 4.74 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.04 (m, 4H).

15

Ejemplo 29

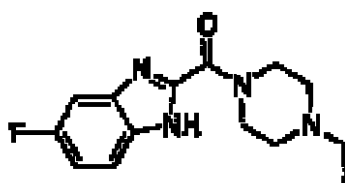
5 **(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-metil-piperazin-1-yl)-metanona**

A. 5-Fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol

La reacción se llevó a cabo como se describe en el
procedimiento general 1, usando 4-fluoro-1,2-fenilendiamina (1.0 g, 8.12
10 mmol) y 2,2,2-tricloroacidimidato de metilo (1.0 mL, 8.12 mmol). La trituración
del precipitado resultante produjo 1.20 g (60%) del intermediario del título. EM
(electroaspersión): masa calculada para $C_9H_4Cl_3FN_2$, 251.94; m/z encontrada
253.0, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.64 (br s, 1H), 7.31 (br s, 1H),
7.07 (dt, $J = 2.27, 9.09$ Hz, 1H).

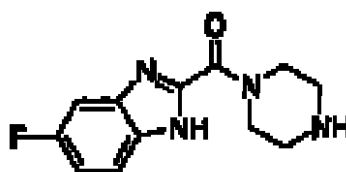
15 **B. (5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)-(4-metil-piperazin-1-yl)-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el
procedimiento general 2, usando 5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol
(100 mg, 0.39 mmol) y N-metilpiperazina (0.09 mL, 0.79 mmol). La
20 purificación produjo 28 mg (27%) del compuesto del título. EM
(electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{15}FN_4O$, 262.12; m/z encontrada
236.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.55 (br s, 1H), 7.74 (br s, 0.5H),
7.46 (br s, 1H), 7.18 (br m, 0.5H), 7.08 (br m, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.94 (m, 2H),
2.58 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 305 **(4-Etil-piperazin-1-il)-(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en
 procedimiento general 2, usando 5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol
 (ejemplo 29, paso A, 100 mg, 0.39 mmol) y N-etilpiperazina (0.10 mL, 0.79
 10 mmol). La purificación produjo 30 mg (28%) del compuesto del título. EM
 (electrosperalón): masa calculada para C₁₄H₁₇FN₂O, 276.14; m/z encontrada
 277.2, [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 11.62 (br s, 1H), 7.74 (br s, 0.5H),
 7.48 (br s, 1H), 7.19 (br s, 0.5H), 7.08 (br s, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.95 (m, 2H),
 2.62 (m, 4H), 2.50 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

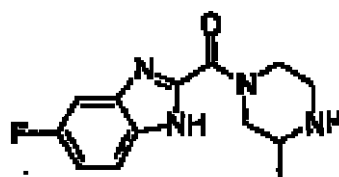
15

Ejemplo 3120 **(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-piperazin-1-il-metanona**

La reacción se llevó a cabo como se describe en el
 procedimiento general 2, usando 5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol
 (ejemplo 29, paso A, 100 mg, 0.39 mmol) y piperazina (68 mg, 0.79 mmol). La

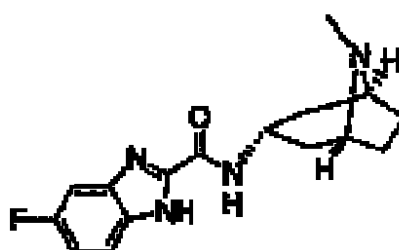
purificación produjo 7 mg (7%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{12}H_{13}FN_4O$, 249.11; m/z encontrada 249.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.26 (br s, 1H), 7.72 (br s, 0.5H), 7.46 (br s, 1H), 7.19 (br s, 0.5H), 7.09 (br s, 1H), 4.73 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.04 (m, 4H).

Ejemplo 32



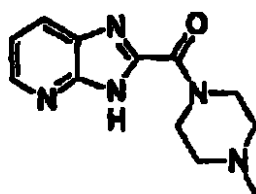
(5-Fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)-(3-metil-piperazin-1-il)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 5-fluoro-2-triclorometil-1*H*-benzimidazol (ejemplo 29, paso A, 100 mg, 0.39 mmol) y 2-metilpiperazina (79 mg, 0.79 mmol). La purificación produjo 17 mg (17%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{13}H_{15}FN_4O$, 282.12; m/z encontrada 283.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 11.45 (br s, 1H), 7.74 (br s, 0.6H), 7.46 (br s, 1H), 7.19 (br s, 0.5H), 7.06 (br s, 1H), 6.00 (m, 0.5H), 5.92 (m, 0.5H), 4.69 (m, 1H), 3.39 (m, 0.5H), 3.19 (m, 1H), 3.08-2.87 (m, 3H), 2.62 (m, 0.5H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.5H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 1.5H).

Ejemplo 33

(8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-amida del ácido 5-fluoro-1H-benzimidazol-2-carboxílico

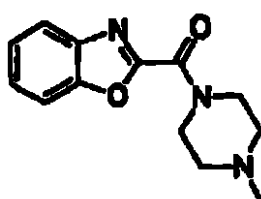
La reacción se llevó a cabo como se describe en el
 10 procedimiento general 2, usando 5-fluoro-2-triclorometil-1H-benzimidazol
 (ejemplo 29, paso A, 100 mg, 0.39 mmol) y diclorhidrato de 8-metil-8-
 azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina (168 mg, 0.79 mmol). La purificación produjo
 17 mg (15%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada
 para $C_{16}H_{19}FN_2O$, 302.15; m/z encontrada 303.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz,
 15 $CDCl_3$): 12.01 (br s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (br s, 0.6H), 7.47 (br s,
 1H), 7.22 (br s, 0.4H), 7.10 (m, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.26 (m, 2H),
 2.41-2.35 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 14.4$
 Hz, 2H).

Ejemplo 34**5 (3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona****A. 2-Triclorometil-3H-imidazo[4,5-b]piridina**

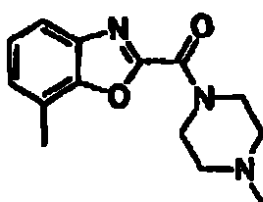
La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 1, usando 2,3-diaminopiridina (1.0 g, 9.16 mmol) y 2,2,2-tricloroacidimidato de metilo (1.13 mL, 9.16 mmol). La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc 60% /hexano) produjo 600 mg (28%) del intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_7H_4Cl_3N_3$, 234.95; m/z encontrada 236.0, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.65 (dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1H).

B. (3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

La reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 2, usando 2-triclorometil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (100 mg, 0.43 mmol) y N-metilpiperazina (0.09 mL, 0.86 mmol) en THF (3 mL). La purificación produjo 29 mg (28%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{12}H_{15}N_5O$, 245.13; m/z encontrada 246.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 13.63 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 4.8, 8.3$ Hz, 1H), 4.77 (br s, 2H), 3.94 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 35**5 Benzooxazol-2-yl-(4-metil-piperazin-1-yl)-metanona****Procedimiento general 3:**

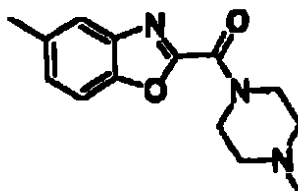
Se calentó a reflujo una solución agitada de 2-aminofenol (300 mg, 2.75 mmol), 2,2,2-trimetoxiacetato de metilo (902 mg, 5.50 mmol) y triflato de iterbio (170 mg, 0.28 mmol) en tolueno (10 mL). Después de 5 h, la mezcla se enfrió y el precipitado se recogió y se secó. El sólido crudo se suspendió en tolueno (5 mL) y se le agregó *N*-metilpiperazina (1.5 mL, 13.7 mmol), seguida por 2-hidroxipiridina (26 mg, 0.28 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C en un tubo sellado durante 4 h. La solución amarilla resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: metanol al 2% /diclorometano), produciendo 320 mg (48%) del compuesto del título. EM (electroaspersión): masa calculada para C₁₃H₁₅N₃O₂, 245.12; *m/z* encontrada 246.1, [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.81 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 4.19 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.88 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.55-2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃): 156.1, 154.6, 149.9, 140.1, 127.1, 125.3, 121.3, 111.5, 55.3, 54.6, 46.9, 45.9, 42.8.

Ejemplo 36

5 **(7-Metil-benzooxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona**

La secuencia de reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 3, comenzando con 2-amino-6-metil-fenol (300 mg, 2.43 mmol). La purificación produjo 410 mg (65%) del compuesto del título.

- 10 EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{17}N_3O_2$, 259.13; m/z encontrada 260.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.54-2.52 (m, 7H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 156.2, 154.4, 150.2, 138.0, 137.9, 126.7, 120.8, 111.5, 55.4, 54.6,
- 15 48.9, 46.0, 42.8, 21.9.

Ejemplo 37

20

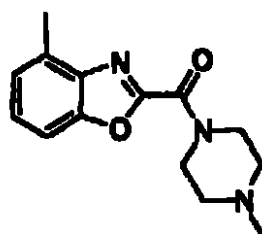
(5-Metil-benzooxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

La secuencia de reacción se llevó a cabo como se describe en el procedimiento general 3, comenzando con 2-amino-4-metil-fenol (300 mg,

2.43 mmol). La purificación produjo 212 mg (34%) del compuesto del título.
 EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{17}N_3O_2$, 259.13; m/z
 encontrada 260.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J
 = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.76 (t, J
 5 = 5.1 Hz, 4H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C RMN (400
 MHz, $CDCl_3$): 156.5, 155.3, 158.5, 140.7, 135.5, 128.7, 121.3, 111.2, 55.7,
 54.69, 47.2, 46.3, 43.2, 21.8.

Ejemplo 38

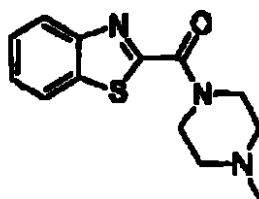
10



(4-Metil-benzooxazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

15

La secuencia de reacción se llevó a cabo como se describe en el
 procedimiento general 3, comenzando con 2-amino-3-metil-fenol (300 mg,
 2.43 mmol). La purificación produjo 230 mg (37%) del compuesto del título.
 EM (electroaspersión): masa calculada para $C_{14}H_{17}N_3O_2$, 259.13; m/z
 20 encontrada 260.2, $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.37 (d, J = 8.1 Hz,
 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.1 Hz, 4H),
 3.81 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.48-2.44 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C RMN
 (400 MHz, $CDCl_3$): 156.7, 154.6, 150.1, 139.9, 132.3, 127.2, 126.0, 109.1,
 55.7, 54.9, 47.3, 46.3, 43.2, 16.8.

Ejemplo 39**5 Benzotiazol-2-il-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona****A. Ester metílico del ácido benzotiazol-2-carboxílico**

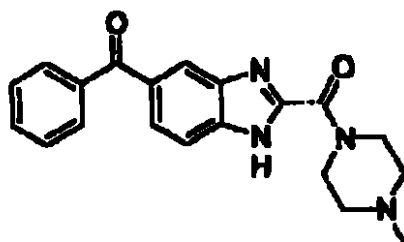
Se calentó a reflujo una solución agitada de 2-aminotiofenol (1.70 mL, 15.9 mmol), 2,2,2-trimetoxiacetato de metilo (3.93 g, 23.9 mmol) y
 10 triflato de iterbio (820 mg, 1.59 mmol) en tolueno (10 mL). Después de 1.5 h, la mezcla se enfrió y el solvente se removió bajo presión reducida. El aceite crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 2.00 g (66%) del intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $C_8H_7NO_2S$, 193.02; m/z encontrada 194.1, $[M+H]^+$, 216.0, $[M+Na]^+$. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.55 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.87-6.95 (m, 2H), 3.37 (s, 3H).
 15 ^{13}C RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 164.82, 162.5, 156.9, 140.7, 131.9, 131.4, 128.6, 126.5, 57.0.

B. Benzotiazol-2-il-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

Una mezcla de éster metílico del ácido benzotiazol-2-carboxílico
 20 (100 mg, 0.52 mmol), N-metilpiperazina (0.29 mL, 2.59 mmol) y 2-hidroxipiridina (5 mg, 0.05 mmol) en tolueno (1.5 mL), se calentó en el horno de microondas a 170 °C durante 10 min. La solución amarilla resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC, produciendo 50 mg (19%) del compuesto del título como la sal trifluoroacetato.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.09 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 4.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.55-2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3): 184.7, 159.7, 153.0, 136.1, 126.6, 126.5, 124.6, 121.8, 55.5, 54.7, 46.4, 46.0, 43.5.

5

Ejemplo 40

10

(5-Benzoil-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

A. (2-Hidroximetil-1H-benzimidazol-5-il)-fenil-metanona. Una mezcla de (3,4-diamino-fenil)-fenil-metanona (4.28 g, 20.16 mmol) y ácido glicólico (5 mL, solución al 70% en agua) en HCl 4 N (40 mL), se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla caliente se vació en agua (350 mL) y se dejó enfriar. La neutralización con NH_4OH concentrado produjo un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 4.99 g (98%) del intermediario del título. EM (electroaspersión): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, 252.09; m/z encontrada 253.1, $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8.00 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 4.90 (br, 4H).

20

B. (5-Benzoil-1H-benzimidazol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona. A una suspensión de (2-hidroximetil-1H-benzimidazol-5-il)-fenil-

metanona (2.0 g, 7.9 mmol) en agua (250 mL), se le agregó Na_2CO_3 2 M (10 mL). A la mezcla se le agregó a gotas una solución 0.1 M de KMnO_4 (1.9 g, 12.0 mmol). Esta mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h y después se filtró aún caliente; después, el filtrado frío se acidificó con ácido acético 3 N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El ácido crudo (0.63 g, 30%) se usó en el acoplamiento con amida sin mayor purificación. A una suspensión del ácido (120.7 mg, 0.45 mmol) en DMF (3 mL), se le agregó CDI (82.3 mg, 0.51 mmol), y esta mezcla se agitó 1 h. Después se le agregó *N*-metil-piperazina (55 μL) y la mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se vació en agua (50 mL) y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico combinado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó sobre SiO_2 (10g) bajo condiciones de gradiente (diclorometano/ metanol (NH_3 2 M) 1%-8%), para dar 71.8 mg (45%) de un sólido blanquecino. EM (electroaspersión): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$, 348.16; m/z encontrada 349.1, $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 12.21 (br, 1H), 8.23 (br, 0.5H), 7.91 (br, 1.5H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.79 (br, 2H), 3.94 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

20

Ejemplos biológicos

Prueba de unión sobre el receptor de histamina H_4 humano recombinante

Células SK-N-MC o COS7 se transfectaron transitoriamente con

pH4R y se desarrollaron en placas de cultivo de tejidos de 150 cm². Las células se lavaron con solución salina, se rasparon con un raspador de células y se recogieron por centrifugación (1000 rpm, 5 min). Se prepararon membranas celulares por homogeneización de la pella celular en Tris-HCl 20 mM, con un homogeneizador de tejido Polytron, durante 10 s a alta velocidad. El homogenado se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C. Después, el sobrenadante se recogió y se centrifugó a 20,000 x g durante 25 min a 4 °C. La pella final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM. Las membranas celulares se incubaron con ³H-histamina (5-7 nM) en presencia o en ausencia de exceso de histamina (10000 nM). La incubación se efectuó a temperatura ambiente durante 45 min. Las membranas se cosecharon por filtración rápida sobre filtros Whatman GF/C y se lavaron 4 veces con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo. Después, los filtros se secaron, se mezclaron con escintilador y se contó la radioactividad. Las células SK-N-MC o COS7 que expresan el receptor de histamina H₄ humano se usaron para medir la afinidad de unión de otros compuestos y su capacidad para desplazar la unión ³H-ligando, incubando la reacción anteriormente descrita en presencia de varias concentraciones de inhibidor o compuesto por probar. Para estudios de unión competitiva usando ³H-histamina, se calcularon los valores de K_i en base a un valor de K_D determinado experimentalmente de 5 nM, y una concentración de ligando de 5 nM, de acuerdo con Cheng y Prusoff (*Biochem. Pharmacol.*, 22:3099-3108, 1973): $K_i = (CI_{50}) / (1 + ([L] / (K_D)))$.

Resultados de la prueba de unión

	<u>Ei.</u>	<u>K_i (nM)</u>		<u>Ei.</u>	<u>K_i (nM)</u>		<u>Ei.</u>	<u>K_i (nM)</u>
	1	32		15	218		29	26
	2	490		16	1300		30	370
	3	331		17	535		31	42
	4	1400		18	226		32	460
5	5	89		19	1000		33	
	6	25		20	156		34	833
	7	87		21	468		35	620
	8	300		22	31		36	1200
	9	28		23	135		37	1300
	10	620		24	270		38	1600
	11	355		25	613		39	810
	12	807		26	528		40	8000
	13	380		27	11			
	14	53		28	420			

10

Prueba de quimiotaxis de mastocitos

La acumulación de mastocitos en el epitelio mucosal es una característica bien conocida de la rinitis alérgica y el asma. Se recubrieron cavidades Transwell (Costar, Cambridge, Massachusetts) de un tamaño de poro de 8 µm con 100 µl de fibronectina humana 100 ng/mL (Sigma) durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la remoción de la fibronectina, se agregaron a la cámara inferior 800 µL de RPMI con BSA al 5% en presencia de histamina 10 µM. Para probar los varios antagonistas del receptor de histamina (HR), se agregaron soluciones 10 µM o 1 µM de los compuestos de prueba a las cámaras superior e inferior. Los mastocitos se agregaron a la cámara superior (2x10⁵/cavidad). Las placas se incubaron 3 h a 37 °C. Las Transwell se retiraron y las células de la cámara inferior se contaron durante sesenta segundos usando un citómetro de flujo.

5

Histamina 10 μ M	Antagonista del HR (μ M)				Prueba de unión
	10		1		
Ej.	% Inh.	Desv. est.	% Inh.	Desv. est.	K _i (nM)
9	97		72	11	28
6	97	1	84	5	25
7	101	1	8	15	87
25	27	75	66	12	613

Distribución por tipo de célula de la expresión de H₄

Se preparó ARN de las diferentes células usando un equipo RNeasy (Qiagen, Valencia, California) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se corrieron muestras de ARN (5 μ g) en un gel de ARN y después se transfirieron durante la noche a un blot de nylon (Hybond, Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, Nueva Jersey). El blot se hibridó previamente con solución ExpressHyb (Clontech) durante 30 min a 68 °C. El ADN del receptor H₄ se marcó usando el equipo Rediprime II (Amersham Pharmacia Biotech). El blot se hibridó durante 2 h a 68 °C, seguido por un paso de lavado (23 SSC y SDS 0.05%) de 40 min a temperatura ambiente, y un segundo paso de lavado (0.13 SSC y SDS 0.1%) de 40 min a 50 °C. El blot se expuso a película de rayos X a -70 °C durante la noche con dos pantallas de intensificación.

20

Resultados:

Los resultados del Northern blot indican que el receptor H₄ es expresado en mastocitos derivados de médula ósea (BMDC), mastocitos peritoneales y eosinófilos. Estos resultados positivos son consistentes con la literatura publicada (por ejemplo Oda y otros, Nguyen y otros, y Morse y otros,

en la sección de antecedentes de la invención). Sin embargo, los resultados negativos del experimento de Northern blot, como el hallazgo de que aparentemente no hay cantidades mensurables del receptor H₄ expresado por neutrófilos, difieren un poco de los hallazgos de la literatura arriba mencionada. Esto se puede explicar por la diferente metodología usada. La acumulación de mastocitos y eosinófilos en tejidos afectados es una de las características principales de la rinitis alérgica y el asma. Puesto que la expresión del receptor H₄ está limitada a estos tipos de células, la señalización del receptor H₄ probablemente es mediadora de la infiltración de mastocitos y eosinófilos en respuesta a la histamina. Una investigación adicional también puede aclarar estas cuestiones. El siguiente cuadro reporta la distribución por tipo de célula de la expresión de H₄ según el Northern blot.

	<u>Especie</u>	<u>Tipo de célula</u>	<u>H₄</u>
15	Humano	Eosinófilos	+
		Células dendríticas inmaduras	-
		Células dendríticas maduras	-
		Monocitos CD14 ⁺	-
		Células T CD4 ⁺	-
		Células T CD8 ⁺	-
		Células B	-
		Neutrófilos	-
20	Ratón / (rata)	Eosinófilos	+
		Mastocitos peritoneales (rata)	+
		BMMC	+
		Macrófagos derivados de m. o.	-
		Macrófagos peritoneales	-
		Células T CD4 ⁺	-
		Células B	-

La inhibición del cambio de forma del eosinófilo por medio de los antagonistas del receptor de histamina H₄

La acumulación de eosinófilos en sitios de reacción alérgica es una característica muy conocida de la rinitis alérgica y el asma. Este ejemplo
5 demuestra que los antagonistas del receptor H₄ de histamina pueden bloquear la respuesta del cambio de forma de los eosinófilos humanos en respuesta a la histamina. El cambio de forma es una característica celular que precede la quimiotaxis de los eosinófilos.

Métodos

10 Se aislaron granulocitos humanos de sangre humana por medio de un gradiente de Ficoll. Los glóbulos rojos se lisaron con amortiguador de lisis Qiagen 5-10X a temperatura ambiente durante 5-7 min. Se cosecharon los granulocitos y se lavaron una vez con amortiguador FACS. Las células se resuspendieron a una densidad de 2×10^6 células/mL en amortiguador de
15 reacción. Para probar la inhibición realizada por los antagonistas específicos del receptor de histamina, se incubaron 90 μ l de la suspensión de células ($\sim 2 \times 10^6$ células) con 10 μ M de una de las varias soluciones de compuesto de prueba. Después de 30 min, se agregaron 11 μ L de una de las varias concentraciones de histamina. Diez minutos después las células se
20 transfirieron a hielo y se fijaron con 250 μ L de amortiguador de fijación enfriado en hielo (formaldehído 2%) durante 1 min. El cambio de forma se cuantificó usando una prueba de dispersión frontal de autofluorescencia controlada (GAFS; Byran y otros, *Am. J. Crit. Care Med.* 165:1602-1609, 2002).

Resultados- La histamina interviene en el cambio de forma de los eosinófilos por medio del receptor H₄

El cambio de forma de los eosinófilos se debe a cambios citoesqueléticos que preceden la quimiotaxis y, así, es una medida de la quimiotaxis. Los datos del siguiente cuadro muestran que la histamina induce un cambio dependiente de la dosis de la forma de los eosinófilos. Los antagonistas del receptor de histamina (HR) se usaron para determinar cual receptor de histamina es el responsable del cambio de forma. Los antagonistas específicos para los receptores de histamina H₁ (difenhidramina) o H₂ (ranitidina) no alteraron el cambio de forma inducido por histamina. Sin embargo, un antagonista doble H₃/H₄ (tioperamida) y un antagonista específico del receptor H₄ de histamina (5-cloro-1H-indol-2-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona, K_i = 5 nM), inhibieron el cambio de forma de los eosinófilos inducido por histamina, con una CI₅₀ de 1.5 y 0.27 µM, respectivamente.

Histamina (µM):	Veces de cambio				
	10	1	0.1	0.01	0
Sin antagonista HR	1.34	1.31	1.21	1.01	1.00
Antagonista de H ₄ 10 µM	1.09	1.05	1.05	1.01	1.00
Tioperamida 10 µM	1.08	1.05	1.01	1.04	1.00
Difenhidramina 10 µM	1.63	1.50	1.18	1.03	1.00
Ranitidina 10 µM	1.64	1.49	1.21	1.04	1.00

La inhibición de quimiotaxis de eosinófilos con antagonistas del receptor de histamina H₄

La acumulación de eosinófilos en sitios de reacción alérgica es una característica muy conocida de la rinitis alérgica y el asma. Los eosinófilos se purifican de la sangre humana con métodos estándares. Las pruebas de quimiotaxis se llevan a cabo usando cavidades Transwell (Costar, Cambridge, Massachusetts) de un tamaño de poro de 5 μm , recubiertas con 100 μl de fibronectina humana 100 ng/mL (Sigma), durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la remoción de la fibronectina, se agregan a la cámara inferior 600 μL de RPMI con BSA al 5% en presencia de histamina (variando de 1.25-20 μM). Para probar los varios antagonistas del receptor de histamina se pueden agregar 10 μM de los compuestos de prueba a las cámaras superior e inferior. Los eosinófilos se pueden agregar a la cámara superior mientras que la histamina o factores quimiotácticos se pondrán en la cámara inferior. Las placas se incuban 3 h a 37 °C. Las Transwell se retiran y el número de células en la cámara inferior se puede contar durante 60 s usando un citómetro de flujo o se pueden cuantificar usando tinción de Giemsa.

La inhibición de peritonitis inducida por cimosán en ratones con antagonistas del receptor de histamina H₄

Se ha demostrado que los antagonistas del receptor de histamina H₄ pueden bloquear la peritonitis inducida por cimosán, que es el componente polisacárido insoluble de la pared celular de *Saccharomyces cerevisiae*. Este se usa comúnmente para inducir peritonitis en ratones y

parece que actúa de una manera dependiente de los mastocitos. Los compuestos de la presente invención se pueden probar en dicho modelo para demostrar su uso como agentes antiinflamatorios. Al tiempo 0 se da a los ratones compuesto o PBS, ya sea por vía oral o s.c. Quince minutos después,

5 cada ratón recibe por vía i.p. 1 mg de cimosán A (Sigma). Los ratones se sacrifican 4 h después y las cavidades peritoneales se lavan con 3 mL de PBS que contiene EDTA 3 mM. Se determina el número de leucocitos emigrados tomando una alícuota (100 μ L) de fluido de lavado y diluyendo 1:10 en solución de Turk (violeta de cristal al 0.01% en ácido acético al 3%).

10 Después, las muestras se agitan haciendo vórtice y 10 μ L de la solución de células teñidas se ponen en un hemocitómetro Neubauer. Se realizan recuentos diferenciales de células usando un microscopio óptico (Olympus B061). Los leucocitos polimorfonucleares (PMN, >95% neutrófilos) se pueden identificar fácilmente por sus características cromáticas y su núcleo, y la

15 apariencia de citoplasma. El tratamiento con cimosán aumenta el número de neutrófilos, lo cual es representativo de una respuesta inflamatoria. El tratamiento con el antagonista del receptor H_4 bloqueará este aumento.

Inhibición de la quimiotaxis de mastocitos con un antagonista del receptor H_4 en un modelo animal de asma y rinitis alérgica

20 Se usará un modelo animal para comprobar la observación de que los mastocitos se acumulan en respuesta a la inflamación alérgica y que ésta puede ser bloqueada por los antagonistas del receptor H_4 . Los compuestos de la presente invención se pueden probar en este modelo para demostrar su uso para el tratamiento de la rinitis alérgica o el asma. Se

sensibilizarán ratones por inyección intraperitoneal de ovoalbúmina/alumbre (10 µg en 0.2 ml Al(OH)₃; 2%) el día 0 y el día 14. Del día 21 al 23 los ratones serán expuestos a PBS u ovoalbúmina, y se sacrificarán 24 h después de la última exposición el día 24. Se extirpará una sección de la tráquea y se fijará en formalina. Se realizará incrustación en parafina y sección longitudinal de las tráqueas, seguido por tinción de mastocitos con azul de toluidina. Alternativamente, la tráquea sería congelada en OCT para seccionarla congelada y los mastocitos se identificarían mediante marcación de IgE. Los mastocitos se cuantificarían como submucosales o subepiteliales dependiendo de su localización dentro de cada sección de la tráquea. La exposición al alérgeno aumentaría el número de mastocitos subepiteliales y este efecto sería bloqueado por los antagonistas del receptor H₄.

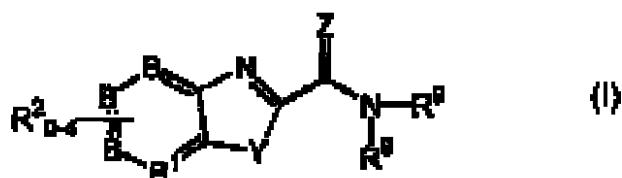
Las características y ventajas de la invención son evidentes para una persona con conocimientos medios en la materia. En base a esta descripción, que incluye la breve descripción, la descripción detallada, los antecedentes, ejemplos y reivindicaciones, la persona con conocimientos medios en la materia será capaz de hacer modificaciones y adaptaciones a varias condiciones y usos. Estas otras modalidades también están dentro del alcance de la invención.



NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

1.- Un compuesto de fórmula (I):

5



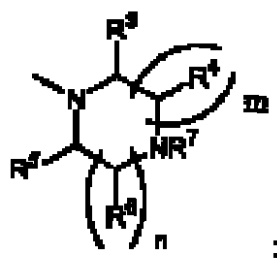
en donde: B y B' son C, o hasta uno de B y B' puede ser N; Y es O, S o NH; Z es O o S; R² es H y R⁸ es

10



en donde R¹⁰ es H o alquilo de C₁₋₄, o R⁸ y R⁹ se toman junto con su N de unión para formar:

15

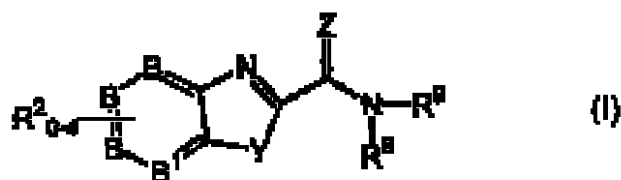


20 n es 1 o 2; m es 1 o 2; m+n es 2 o 3; los R² son, independientemente, H, F, Cl, Br, I, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, -cicloalquilo de C₃₋₆, -O-cicloalquilo de C₃₋₆, -OCH₂Ph, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -(C=O)R^k (en donde R^k es H, alquilo de C₁₋₄, -OH, fenilo, bencilo, fenetilo o alcoxi de C₁₋₆), -(N-R^l)(C=O)R^k (en donde R^l es H o alquilo de C₁₋₄), -(N-R^l)SO₂-alquilo de C₁₋₄, -(S=O)_p-alquilo de C₁₋₄ (en donde p es 0, 1 o 2), nitro, -NR^lR^m (en donde

R^1 y R^m se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-4} , fenilo, bencilo o fenetilo, o R^1 y R^m tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C_{1-4} , $-SO_2NR^1R^m$, -
 5 $(C=O)NR^1R^m$, ciano o fenilo, en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está sustituida opcional e independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-3} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi de C_{1-3} ; R^3 y R^4 son, independientemente, H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , alquilo de C_{1-4} -(cicloalquilo de C_{3-6}), ciano, $-CF_3$, -
 10 $(CO)NR^pR^q$, $-(CO)OR^r$, $-CH_2NR^pR^q$ o $-CH_2OR^r$; en donde R^p , R^q y R^r se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, -alquilo de C_{1-2} -(cicloalquilo de C_{3-6}), bencilo o fenetilo, o R^p y R^q tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado
 15 de O, S, NH o N-alquilo de C_{1-6} , y en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está opcional e independientemente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-3} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi de C_{1-3} ; R^5 y R^6 son, independientemente, H o alquilo de C_{1-5} ; R^7 es $-R^a$, $-R^bR^a$, $-R^a-O-R^a$ o $-R^a-N(R^b)(R^d)$, en donde R^a es H, ciano, -
 20 $(C=O)N(R^b)(R^d)$, $-C(=NH)(NH_2)$, alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{2-9} , cicloalquilo de C_{3-6} , radical heterocíclico de C_{4-7} o fenilo, en donde el radical heterocíclico de C_{4-7} está unido en un átomo de carbono y contiene uno de O, S, NH o N-alquilo de C_{1-4} , y opcionalmente un NH o N-alquilo de C_{1-6} adicional en los anillos de 5 o 6 o 7 miembros, en donde R^b es alquileno de C_{1-4} o alquenileno

de C₂₋₃, en donde R^e es alquileo de C₂₋₆ o alquenileo de C₂₋₆, en donde R^e y R^d son cada uno, Independientemente, H, alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₅ o fenilo, o R^e y R^d tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1
 5 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₂, y en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está opcional e independientemente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxilo de C₁₋₃; alternativamente, R^e se puede tomar junto con un R^d adyacente y con su
 10 carbono y nitrógeno de unión para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₂, y opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxilo de C₁₋₃; y los enantiómeros, diastereómeros, sales y ésteres
 15 farmacéuticamente aceptables del mismo, con las siguientes condiciones: que el R^e adyacente al N debe ser H cuando el R^d adyacente al N sea diferente de H, y que R² no puede ser bencilo cuando uno de R^c y R^d sea metilo y el otro sea hidrógeno.

2.- Una composición farmacéutica que contiene un compuesto
 20 de fórmula (I);

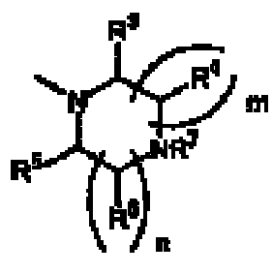


en donde: B y B¹ son C, o hasta uno de B y B¹ puede ser N; Y es

O, S o NH; Z es O o S; R^8 es H y R^9 es



- 5 en donde R^{10} es H o alquilo de C_{1-4} , o R^8 y R^9 se toman junto con su N de unión para formar:



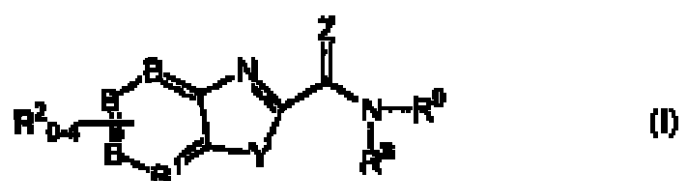
10

- n es 1 o 2; m es 1 o 2; $n+m$ es 2 o 3; los R^2 son, independientemente, H, F, Cl, Br, I, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , -cicloalquilo de C_{3-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , - OCH_2Ph , - CF_3 , - OCF_3 , - SCF_3 , -OH, -(C=O) R^k (en donde R^k es H, alquilo de C_{1-4} , -OH, fenilo, bencilo, fenetilo o alcoxi de C_1),
- 15 a), -(N- R^l)(C=O) R^k (en donde R^l es H o alquilo de C_{1-4}), -(N- R^l) SO_2 -alquilo de C_{1-4} , -(S(=O)) $_p$ -alquilo de C_{1-4} (en donde p es 0, 1 o 2), nitro, - NR^lR^m (en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-4} , fenilo, bencilo o fenetilo, o R^l y R^m tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo
- 20 adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C_{1-4}), - $SO_2NR^lR^m$, -(C=O) NR^lR^m , ciano o fenilo, en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está sustituida opcional e independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-3} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C_{1-3} ; R^3 y R^4 son, independientemente, H, alquilo de C_{1-4} ,

cicloalquilo de C₃₋₆, alquilo de C₁₋₄-(cicloalquilo de C₃₋₆), ciano, -CF₃, -
 (CO)NR^aR^b, -(CO)OR^c, -CH₂NR^aR^b o -CH₂OR^c; en donde R^a, R^b y R^c se
 seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₂₋₆,
 fenilo, -alquilo de C₁₋₂-(cicloalquilo de C₃₋₆), bencilo o fenetilo, o R^a y R^b
 5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo
 heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado
 de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₆, y en donde cualquier porción fenilo o alquilo o
 cicloalquilo de las anteriores está opcional e independientemente sustituida
 con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxí,
 10 amino y alcoxi de C₁₋₃; R^d y R^e son, independientemente, H o alquilo de C₁₋₄;
 R^f es -R^g, -R^hRⁱ, -R^g-O-R^h o -R^g-N(R^j)(R^k), en donde R^g es H, ciano, -
 (C=O)N(R^j)(R^k), -C(=NH)(NH₂), alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₆, cicloalquilo
 de C₃₋₆, radical heterocíclico de C₄₋₇ o fenilo, en donde el radical heterocíclico
 de C₄₋₇ está unido en un átomo de carbono y contiene uno de O, S, NH o N-
 15 alquilo de C₁₋₄, y opcionalmente un NH o N-alquilo de C₁₋₆ adicional en los
 anillos de 5 o 6 o 7 miembros, en donde R^b es alqueno de C₁₋₃ o alquenileno
 de C₂₋₆, en donde R^e es alqueno de C₂₋₃ o alquenileno de C₂₋₆, en donde R^c y
 R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄,
 cicloalquilo de C₃₋₆ o fenilo, o R^c y R^f tomados junto con el nitrógeno al que
 20 están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1
 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₆, y en
 donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está
 opcional e independientemente sustituida con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxí, amino y alcoxi de C₁₋₃;

alternativamente, R^7 se puede tomar junto con un R^4 adyacente y con su carbono y nitrógeno de unión para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alkilo de C_{1-3} , y opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-3} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxilo de C_{1-3} ; y los enantiómeros, diastereómeros, sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, con las siguientes condiciones: que el R^6 adyacente al N debe ser H cuando el R^4 adyacente al N sea diferente de H, y que R^3 no puede ser benzilo cuando uno de R^4 y R^6 sea metilo y el otro sea hidrógeno.

3.- Un método para el tratamiento o prevención de enfermedades o condiciones mediadas por H₂, que comprende el paso de administrar, a un paciente en necesidad de dicho tratamiento o prevención, una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I):

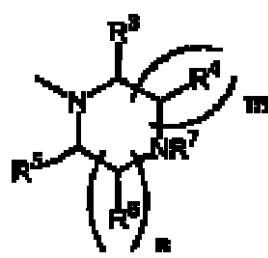


en donde: B y B¹ son C, o hasta uno de B y B¹ puede ser N; Y es O, S o NH; Z es O o S; R⁶ es H y R⁷ es



en donde R¹⁰ es H o alquilo de C_{1-4} , o R⁸ y R⁹ se toman junto con

su N de unión para formar:



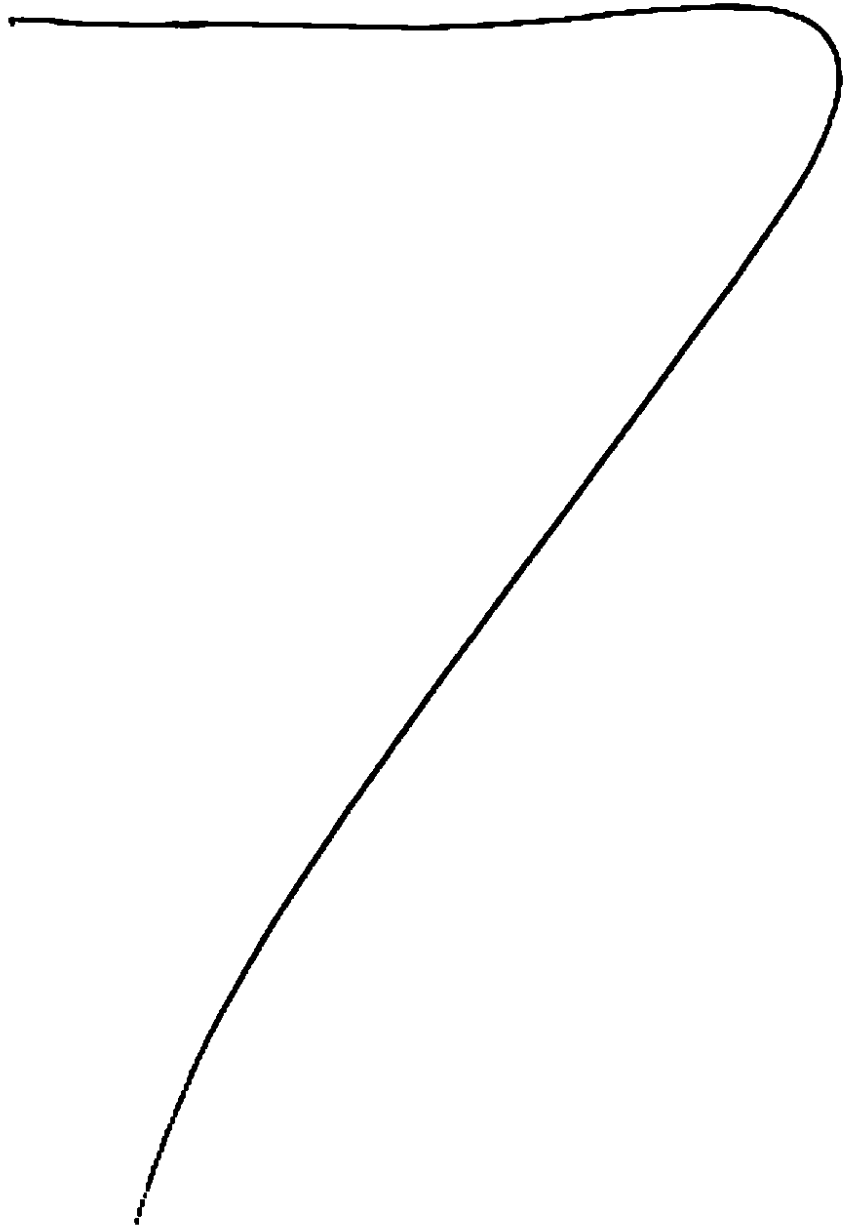
5

- n es 1 o 2; m es 1 o 2; $n+m$ es 2 o 3; los R^2 son, independientemente, H, F, Cl, Br, I, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , -cicloalquilo de C_{3-6} , -O-cicloalquilo de C_{3-6} , -OCH₂Ph, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OH, -(C=O)R^k (en donde R^k es H, alquilo de C_{1-4} , -OH, fenilo, bencilo, fenetilo o alcoxi de C_1),
- 10 a), -(N-R^l)(C=O)R^k (en donde R^l es H o alquilo de C_{1-4}), -(N-R^l)SO₂-alquilo de C_{1-4} , -(S(O)_p)-alquilo de C_{1-4} (en donde p es 0, 1 o 2), nitro, -NR^lR^m (en donde R^l y R^m se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-4} , fenilo, bencilo o fenetilo, o R^l y R^m tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo
- 15 adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C_{1-4}), -SO₂NR^lR^m, -(C=O)NR^lR^m, ciano o fenilo, en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está sustituida opcional e independientemente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-3} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi de C_{1-3} ; R³ y R⁴ son, independientemente, H, alquilo de C_{1-4} ,
- 20 cicloalquilo de C_{3-6} , alquilo de C_{1-4} -(cicloalquilo de C_{3-6}), ciano, -CF₃, -(CO)NR^pR^q, -(CO)OR^r, -CH₂NR^pR^q o -CH₂OR^r; en donde R^p, R^q y R^r se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-4} , cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, -alquilo de C_{1-2} -(cicloalquilo de C_{3-6}), bencilo o fenetilo, o R^p y R^q tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo

heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₆, y en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está opcional e independientemente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxí, amino y alcoxi de C₁₋₃; R⁵ y R⁶ son, independientemente, H o alquilo de C₁₋₆; R⁷ es -R^a, -R^bR^a, -R^a-O-R^a o -R^a-N(R^c)(R^d), en donde R^a es H, ciano, -(C=O)N(R^c)(R^d), -C(=NH)(NH₂), alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₂₋₃, cicloalquilo de C₃₋₄, radical heterocíclico de C₄₋₇ o fenilo, en donde el radical heterocíclico de C₄₋₇ está unido en un átomo de carbono y contiene uno de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₄, y opcionalmente un NH o N-alquilo de C₁₋₆ adicional en los anillos de 5 o 6 o 7 miembros, en donde R^b es alquileno de C₁₋₃ o alquenileno de C₂₋₃, en donde R^a es alquileno de C₂₋₃ o alquenileno de C₂₋₃, en donde R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₄, cicloalquilo de C₃₋₄ o fenilo, o R^c y R^d tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₆, y en donde cualquier porción fenilo o alquilo o cicloalquilo de las anteriores está opcional e independientemente sustituida con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxí, amino y alcoxi de C₁₋₃; alternativamente, R⁷ se puede tomar junto con un R⁴ adyacente y con su carbono y nitrógeno de unión para formar un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros, con 0 o 1 heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH o N-alquilo de C₁₋₆, y opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo de C₁₋₃, halógeno, hidroxí, amino y

alcoxi de C_{1-3} ; y los enantiómeros, diastereómeros, sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, con las siguientes condiciones: que el R^6 adyacente al N debe ser H cuando el R^4 adyacente al N sea diferente de H, y que R^2 no puede ser benzilo cuando uno de R^4 y R^6 sea metilo y el otro sea hidrógeno.

5



92
90

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed at: 04.09.2003 08:24:46 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/181 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD0035
1	Title of invention	HETEROCYCLIC COMPOUNDS
0	Applicant	
0-1	This person is:	applicant only
0-2	Applicant for	all designated States except US
0-3	Name	JANSEN PHARMACEUTICA, N.V.
0-4	Address:	Turnhoutseweg 30 B-2020 Beerse Belgium
0-5	State of nationality	BE
0-6	State of residence	BE
0-7	Telephone No.	32+14 60-2111
0-8	Facsimile No.	732-524-2808
0-9	e-mail	jharbou@corus.jnj.com
0-10	Applicant and/or inventor	
0-10-1	This person is:	applicant and inventor
0-10-2	Applicant for	US only
0-10-3	Name (LAST, First)	CARRUTHERS, Nicholas, I., ✓
0-10-4	Address:	14370 Silver Heights Road Poway, CA 92064 United States of America
0-10-5	State of nationality	US
0-10-6	State of residence	US

93
91

PCT REQUEST

PRD0335

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.09.2003 02:24:40 PM

II-3	Applicant and/or inventor	
II-3-1	This person is:	applicant and inventor
II-3-2	Applicant for	US only
II-3-4	Name (LAST, First)	DVORAK,, Curt, A.,
II-3-5	Address:	7657 Angelene Road San Diego, CA 92126 United States of America
II-3-6	State of nationality	US
II-3-7	State of residence	US
II-3	Applicant and/or inventor	
II-3-1	This person is:	applicant and inventor
II-3-2	Applicant for	US only
II-3-4	Name (LAST, First)	EDWARDS,, James, P.,
II-3-5	Address:	8723 Hesby Court San Diego, CA 92129 United States of America
II-3-6	State of nationality	US
II-3-7	State of residence	US
II-4	Applicant and/or inventor	
II-4-1	This person is:	applicant and inventor
II-4-2	Applicant for	US only
II-4-4	Name (LAST, First)	GRICE,, Cheryl, A.,
II-4-5	Address:	3449 Camino Corte Carlsbad, CA 92009 United States of America
II-4-6	State of nationality	US
II-4-7	State of residence	US
II-5	Applicant and/or inventor	
II-5-1	This person is:	applicant and inventor
II-5-2	Applicant for	US only
II-5-4	Name (LAST, First)	JABLONOWSKI,, Jill, A.,
II-5-5	Address:	13651 Freeport Road San Diego, CA 92129 United States of America
II-5-6	State of nationality	US
II-5-7	State of residence	US
II-6	Applicant and/or inventor	
II-6-1	This person is:	applicant and inventor
II-6-2	Applicant for	US only
II-6-4	Name (LAST, First)	LY,, Kiev, S.,
II-6-5	Address:	10620 Dabney Drive, #172 San Diego, CA 92126 United States of America
II-6-6	State of nationality	US
II-6-7	State of residence	US

94
92

PCT REQUEST

IPRO0035

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.09.2003 02:24:40 PM

II-7	Applicant and/or inventor	
II-7-1	This person is:	applicant and inventor
II-7-2	Applicant for	US only
II-7-4	Name (LAST, First)	PIO,, Barbara, A.,
II-7-6	Address:	3 Langden Close Hillsborough, NJ 08844 United States of America
II-7-8	State of nationality	US
II-7-7	State of residence	US
II-8	Applicant and/or inventor	
II-8-1	This person is:	applicant and inventor
II-8-2	Applicant for	US only
II-8-4	Name (LAST, First)	SHAH,, Chandravadan, R.,
II-8-6	Address:	14213 Dalhousie Road San Diego, CA 92129 United States of America
II-8-8	State of nationality	US
II-8-7	State of residence	US
II-9	Applicant and/or inventor	
II-9-1	This person is:	applicant and inventor
II-9-2	Applicant for	US only
II-9-4	Name (LAST, First)	VENABLE,, Jennifer, D.,
II-9-6	Address:	12825 Caminito Del Canto Del Mar, CA 92014 United States of America
II-9-8	State of nationality	US
II-9-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.,
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 09833 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2169
IV-1-4	Facsimile No.	732-5242808
IV-1-5	e-mail	jharbou@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HARBOUR, John, W., (31,365)

95
93

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GN KE LS MW NZ SD SL SZ TE UG ZM ZM and any other State which is a Contracting State of the Nairobi Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TN and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW NL MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BE BY BE CA CH LI CN CO CR CU CE DE DK DW DE EC EE ES FI GB GD GE GH GN HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US DE VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Provisional Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.1(a) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusions from provisional designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	06 September 2002 (06.09.2002)
VI-1-2	Number	60/400,569
VI-1-3	Country	US

96
94

5/7

PRD3035

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.09.2003 02:24:40 PM

VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as (here):	VI-1	
VB-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarants	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VC-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VC-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VC-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	-
IX-2	Description	55	-
IX-3	Claims	14	-
IX-4	Abstract	1	EEABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	77	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY sheets	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-29	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	John W. Harbour	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	CARRUTHERS, Nicholas, I.,	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative		
X-3-1	Name (LAST, First)	DVORAK, , CURT, A.,	

97
95

PCT REQUEST

PTD0035

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.09.2012 02:24:40 PM

X-4	Signature of applicant, agent or common representative	
X-4-1	Name (LAST, First)	EDWARDS,, James, P.,
X-5	Signature of applicant, agent or common representative	
X-5-1	Name (LAST, First)	GRICE,, Cheryl, A.,
X-6	Signature of applicant, agent or common representative	
X-6-1	Name (LAST, First)	JABLONOWSKI,, Jill, A.,
X-7	Signature of applicant, agent or common representative	
X-7-1	Name (LAST, First)	LY,, Kiew, S.,
X-8	Signature of applicant, agent or common representative	
X-8-1	Name (LAST, First)	PIC,, Barbara, A.,
X-9	Signature of applicant, agent or common representative	
X-9-1	Name (LAST, First)	SHAH,, Chandravadan, R.,
X-10	Signature of applicant, agent or common representative	
X-10-1	Name (LAST, First)	VERSABLE,, Jennifer, D.,

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required components under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

98
93

7/7

PCT REQUEST

PR00005

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.08.2003 02:24:40 PM

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	---	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.09.2003 12:34:40 PM

PCT/02/02

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
1-4	Form - PCT/ROH01 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)		
1-5	Applicant's or agent's file reference	PND0035		
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V., et al.		
12	Calculation of prescribed fees	Fee amount/Eur	Total amount (USD)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	240	
12-2-1	Search fee S	⇒	1,119	
12-2-2	International search to be carried out by	JP		
12-3	International fee			
	Unit fee (for 30 sheets) b1	476		
12-4	Remaining sheets	47		
12-5	Additional amount d1	12		
12-6	Total additional amount b2	564		
12-7	a1 + b2 =	1,040		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	37		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee d2	104		
12-11	Total designation fees e	520		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-168		
12-13	Total international fee (S+D-R) f	⇒	1,412	
12-14	Fee for priority documents			
	Number of priority documents received	1		
12-15	Fee per document d3	20		
12-16	Total priority document fee F	⇒	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+F) g	⇒	2,791	
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RD/US)		
12-21	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.09.2003 02:21:40 PM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD0035/PCT/JWH
12-22	Date	04 September 2003 (04.09.2003)
12-23	Name and signature	John W. Harbour 

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
18 March 2004 (18.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/022060 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/496,
31/551, 31/439, 31/4184, C07D 231/16, 471/04, 471/06,
471/05

[US/US], 12125 Camino Del Camo, Del Mar, CA 92014
(US)

(21) International Application Number:
PCT/US2003/027462

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S., et al.; Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933
(US).

(22) International Filing Date:
4 September 2002 (04.09.2002)

(84) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GR, GU,
HK, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI,
NZ, OM, PA, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
06/08/2002 (06.08.2002) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, SZ, SD, SL, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, EC, EG, GR, HU, IT, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, FR,
ES, FI, GB, GR, HU, IT, PT, SI, SK, NL, PT, RO, RU,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (BE/BE); Turn-
houtseweg 30, B-3023 Herestraat Boesne (BE).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): CARRITHERS,
Nicholas, L. (US/US); 14370 Silver Heights Road, Poway,
CA 92064 (US); DVORAK, Carl, A. (US/US); 7657
Laguna Road, San Diego, CA 92136 (US); EDWARDS,
James, R. (US/US); 8723 Hasty Court, San Diego, CA
92129 (US); GRICE, Cheryl, A. (US/US); 3449 Camino
Cristo, Carlsbad, CA 92009 (US); JABLONOWSKI, Jill,
A. (US/US); 13651 Prosper Road, San Diego, CA 92120
(US); LY, Klev, R. (US/US); 10620 Delaney Drive, #172,
San Diego, CA 92126 (US); PLO, Barbara, A. (US/US);
3 Langdon Court, Hillsborough, NJ 08544 (US); SHAN,
Chandrasekhar, M. (US/US); 14213 De Haven Road,
San Diego, CA 92129 (US); VONARLIK, Jonathan, D.

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(48) Date of publication of this corrected version:
3 June 2004

(19) Information about Corrections:
see PCT Gazette No. 23/2004 of 3 June 2004, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: (1H-Imidazo[1,2-a]pyridine-2-yl)-(Piperidinyl)-Methanone derivatives of formula (I) and related compounds as histone H4-acylase antagonists for the treatment of inflammatory and allergic disorders (I) wherein B and B' are C or up to one of B and B' may be N; Y is O, S or NR², where R² is H or C₁₋₄ alkyl; Z is O or S; R³ is H and R⁴ is (II), where R⁴ is H or C₁₋₄ alkyl, or R⁴ and R⁵ are taken together with their N of attachment to form (III); n is 1 or 2; m is 1 or 2; n + m is 2 or 3, other substituents as defined in claim 1.

WO 2004/022060 A2

102
100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/27461

A. CLASSIFICATION OF THE INVENTION IPC 7 A61K31/496 A61K31/561 A61K31/439 A61K31/4184 C07D235/16 C07D471/04 C07D413/06 C07D417/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both as designated by the applicant		
B. FIELDS SEARCHED In which documents searched (in which class, if known, by classification symbol) IPC 7 A61K C07D		
Documents searched other than reference documents to the extent that such documents are indicated in the fields searched		
Electronic data bases searched during the international search (name of data base and, where known, search terms used) EPO-Internal, MPI Data, CHEN ABS Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 127 066 A (USY (US)) 8 December 1984 (1984-12-05) page 1, line 3 page 4, line 11 example 5 claim 2	1-25
X	EP 0 318 235 A (TAKEDA (JP)) 31 May 1989 (1989-05-31) page 8, line 50 example 9	1-25
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		
☒ Patent family members are listed in section.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* the document has been published on or after the international filing date *C* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified) *D* document relating to a patent, trademark, or other right *E* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the initial completion of the international search 20 January 2004		
Date of mailing of the international search report 23/04/2004		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 1 69001 Mannheim, Germany Tel. (+49-621) 59-3333, Telex 521 501, Fax (+49-621) 59-3333		
Authorized officer Cortés, J		

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
PATENT INFORMATION
SECTION

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

JOHNSON, Philip, S.,
Johnson & Johnson
1 Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 09833
ETATS-UNIS D'AMRIQUE

... TO FILE REFERENCE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 19/07/2004

Applicant's or agent's file reference
PRD0035PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US03/27461

International filing date (day/month/year)
04/09/2003

Priority date (day/month/year)
06/09/2002

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)).
Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, the translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.
For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.
The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exceptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

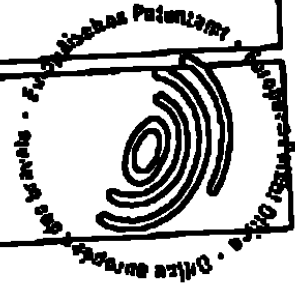
Name and mailing address of the IPEA:



European Patent Office
D-80995 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Telex 923654 epcn d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

CHURCHIER G
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/116 (August 2002) P2047

PATENT COOPERATION TREATY

RELATIVE
PATENT INFORMATION
SERVICES

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

JOHNSON, Philip, S.,
Johnson & Johnson
1 Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 09833
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing
(day/month/year)

19/07/2004

Applicant's or agent's file reference

PR00135PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/27461

International filing date (day/month/year)

04/09/2003

Priority date (day/month/year)

06/09/2002

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1. The applicant is hereby notified that the International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). See also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IR/001.

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish each translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purpose of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purpose of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(2)). Such additional criteria may relate, for example, to exceptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the (PISA)



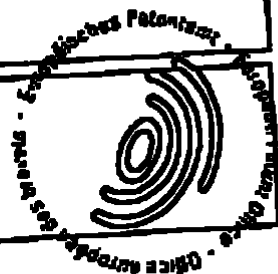
European Patent Office
D-80598 Munich
Tel. (+49-89) 2399-1, Tx: 523636 epcnl d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

CHURCHER G

Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IR/PEA.416 (August 2002) P20473



124
102

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ 11/2001)

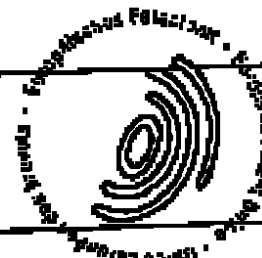
Applicant's or agent's file reference PRD0035PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/HP/EA/16)	
International application No. PCT/US03/27461	International filing date (day/month/year) 06/09/2003	Priority date (day/month/year) 06/09/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/496		
Applicant: JANSEN PHARMACEUTICA, N.V.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted in the application according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing certifications made before this Authority (see Rule 30.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Scope of the report
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned comments under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such comments
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international specification

Date of submission of the demand 06/04/2004	Date of completion of this report 14/07/2004
Name and mailing address of the EPO  European Patent Office 8-30298 Munich Tel. (+49-89) 3595-0, Fax: 513526 E-mail: epo@epo.ch	Authorized officer GE/LIE J R Tel. (+49-89) 2340 3828

Form PCT/HP/EA/16 (cover sheet) P10436 (October 2003)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US03/27461

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

fobos 102 y 108
-target-
a

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

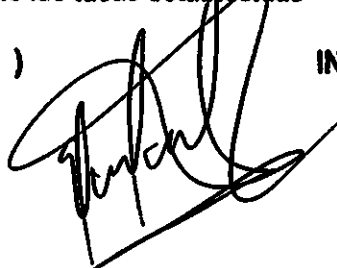
DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable



Fecha:

SUPERINDUSTRIAL S. CONCHALU
 Nominación : VINCULADO VINCULADO 100
 fecha (RAM): 2003-03-17 14:36:14
 Trámite : 011 PCI-PIEMI 5/3 FASE NUCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: SUB DIVISION DE NUEVOS LINEAMIENTOS



Folio 110

2020
Bogotá DCDoctor(a) :
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderadp(a)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 - 25157
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/027481
	Fecha límite inicio fase Nacional	06 - 04 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	209
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

13 MAYO 2005

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia