

Q.F



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-18323

TITULO. COMPUESTOS DE BENZIMIDAZOLONA QUE TIENEN ACTIVIDAD
AGONISTA DEL RECEPTOR 5-HT₂

CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D405/14, 413/14, 404/12, 405/06, A61K 31/4184
31/17, A61P1/04

SOLICITANTE PFIZER INC

DIRECCIÓN 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E U A

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTÁ, Febrero 23 de 2006

P2004/000028

SS

06/28

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 06018323 00000000 Folios: 224
 Fecha (AMD): 2006-02-23 18:05:00
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI ALL PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
 PATENTE PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03.04.2006

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)Nombre: PFIZER INCDirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: SATORU, IGUCHI, YASUHIRO KATSU, HIROKI SONE, CHIKARA UCHIDA,
TAKASHI KOJIMA.Dirección: 2 Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393,
JapónNacionalidad o Domicilio: JAPONESA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002741Fecha Agosto 20, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/021539Fecha Marzo 10, 2005

6

Título (54) COMPUESTOS DE BENCIMIDAZOLONA QUE TIENEN ACTIVIDAD
AGONISTA DEL RECEPTOR 5-HT₁Clasificación Internacional (51) C07D 405/14, 413/14, 401/12, 405/06, A61K
31/4184, A61P 1/04, A61K 31/17.

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>Septiembre 3, 2003</u>	<u>60/500.144</u>

7

Comprobante de pago No. 06- 12.432Fecha Febrero 15, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si 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 del 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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0401023 0000000 Folios: 224
Fecha (MM): 2006-02-23 16:05:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 12,432
FECHA : FEBRERO 15 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45836728	15/02/2006	4,357,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

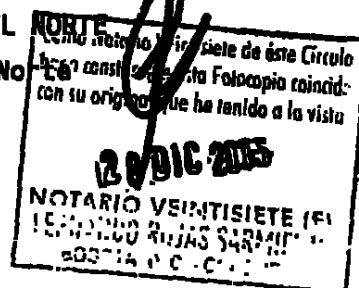
Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del No
- Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público



CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,
Pfizer Inc.

domicillado en

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

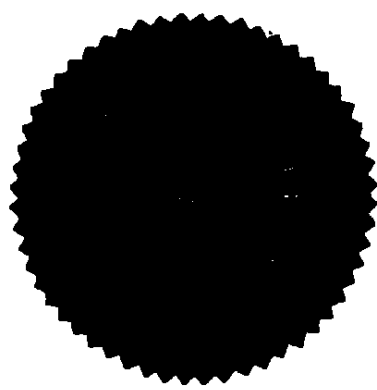
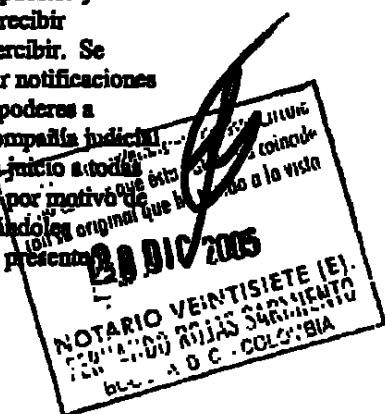
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándole el original que le fuere presentado a lo visto asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA

Poder



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-35 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

~ NOTARY PUBLIC (Signature):

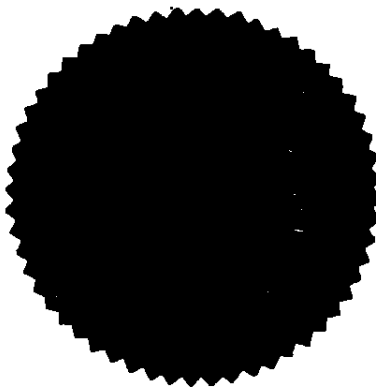
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE ENOALL AND FREEMAN



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
en New York
suscribió el documento que antecede.

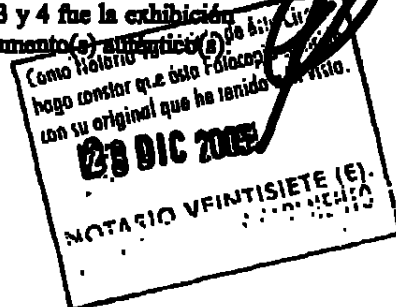
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

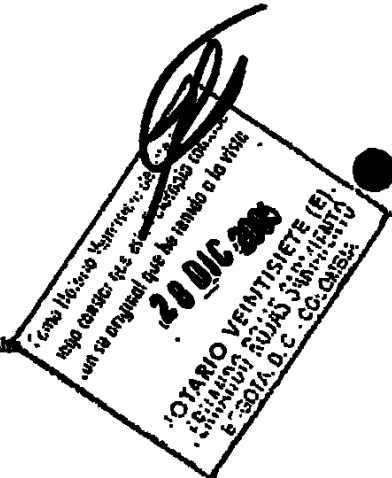
2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu de sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth
8. Number/ous No G210434
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bowden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2005 (10.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/021539 A1

(51) International Patent Classification: C07D 405/14,
413/14, 401/12, 405/06, A61K 31/4184, A61P 1/04

[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2, Aza
5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP).

(21) International Application Number:
PCT/JP2004/002741

(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; Pfizer Inc., P.O.
Box 1027, St. Louis, MO 63006 (US).

(22) International Filing Date: 20 August 2004 (20.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/500,144 3 September 2003 (03.09.2003) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Applicant (for JP only): PFIZER JAPAN, INC. [JP/JP];
Shinjuku Banka Quint Bldg., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku,
Tokyo 151-8589 (JP).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Applicant (for all designated States except JP, US):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

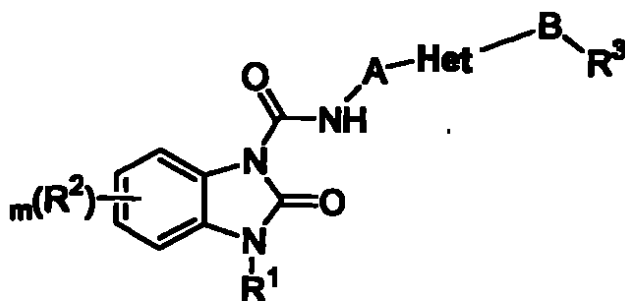
(75) Inventors/Applicants (for US only): IGUCHI, Satoru
[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2, Aza
5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP). KATSU, Yasuhiro [JP/JP]; Pfizer Global Re-
search and Development, 2, Aza 5-gochi, Taketoyo-cho,
Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP). SONE, Hiroaki
[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2, Aza
5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP). UCHIDA, Chikara [JP/JP]; Pfizer Global Re-
search and Development, 2, Aza 5-gochi, Taketoyo-cho,
Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP). KOJIMA, Takashi

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: BENZIMIDAZOLONE COMPOUNDS HAVING 5-HT₂ RECEPTOR AGONISTIC ACTIVITY



(I)

(57) Abstract: This invention provides
a compound of the formula (I) or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, and
compositions containing such compounds and
the use of such compounds for the manufacture
of medicament for gastroesophageal reflux
disease, gastrointestinal disease, gastric
motility disorder, non-ulcer dyspepsia,
functional dyspepsia, irritable bowel syndrome
(IBS), constipation, dyspepsia, esophagitis,
gastroesophageal disease, nausea, central
nervous system disease, Alzheimer's disease,
cognitive disorder, emesis, migraine,

neurological disease, pain, cardiovascular disorders, cardiac failure, heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome. These
compounds have 5-HT₂ receptor agonistic activity, and thus are useful for the treatment of gastroesophageal reflux disease,
non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome or the like in mammalian, especially human.

WO 2005/021539 A1

BENZIMIDAZOLONE COMPOUNDS
HAVING 5-HT₄ RECEPTOR AGONISTIC ACTIVITY

Technical Field

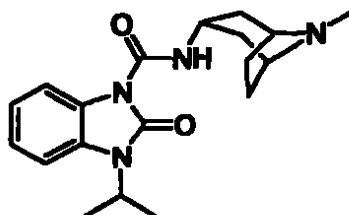
This invention relates to novel benzimidazolone compounds. These
5 compounds have selective 5-HT₄ receptor agonistic activity. The present invention
also relates to a pharmaceutical composition, a method of treatment and use
comprising the above compounds for the treatment of disease conditions mediated by
5-HT₄ receptor activity.

Background Art

10 In general, 5-HT₄ receptor agonists are found to be useful for the treatment of
a variety of diseases such as gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease,
gastric motility disorder, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel
syndrome (IBS), constipation, dyspepsia, esophagitis, gastroesophageal disease,
nausea, central nervous system disease, Alzheimer's disease, cognitive disorder,
15 emesis, migraine, neurological disease, pain, cardiovascular disorders, cardiac failure,
heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome (See *TIPs*, 1992, 13, 141; Ford A. P.
D. W. et al., *Med. Res. Rev.*, 1993, 13, 633; Gullikson G. W. et al., *Drug Dev.*
Res., 1992, 26, 405; Richard M. Eglen et al, *TIPS*, 1995, 16, 391; Bockaert J. Et al.,
CNS Drugs, 1, 6; Romanelli M. N. et al., *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 1993, 43,
20 913; Kaumann A. et al., *Naumyn-Schmiedeberg's*. 1991, 344, 150; and Romanelli M.
N. et al., *Arzheim Forsch. /Drug Res.*, 1993, 43, 913). Also, Mosapride is known to be
useful for the treatment of diabetes.

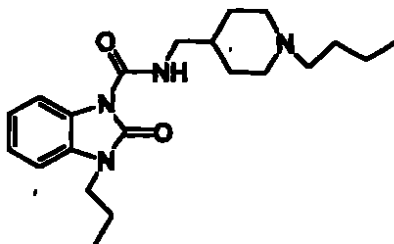
It would be desirable if there were provided 5-HT₄ receptor agonists which
have more 5HT₄ receptor agonistic activities.

25 US5223511 discloses benzimidazole compounds as 5-HT₄ receptor
antagonists. Especially, compounds represented by the following formula is
disclosed:



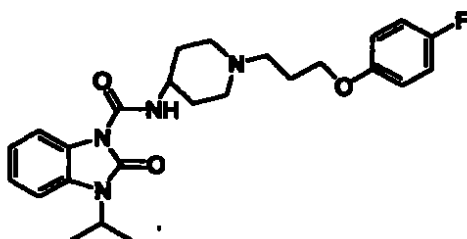
Compound A

WO93/18027 discloses benzimidazolone compounds as 5-HT₄ receptor antagonists. Especially, compounds represented by the following formula is disclosed:



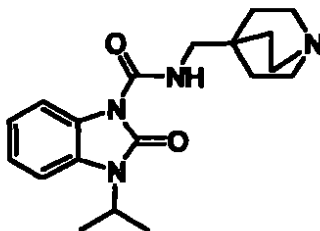
Compound B

- 5 WO99/17772 discloses benzimidazolone compounds as 5-HT₄ receptor agonists and/or antagonists. Especially, compounds represented by the following formula is disclosed:



Compound C

- 10 WO94/00449 discloses benzimidazolone compounds as 5-HT₄ agonists or antagonists and/or 5-HT₃ antagonists. Especially, compounds represented by the following formula is disclosed:



Compound D

- There is a need to provide new 5-HT₄ agonists that are good drug candidates. In particular, preferred compounds should bind potently to the 5-HT₄ receptor whilst showing little affinity for other receptors and show functional activity as agonists. They should be well absorbed from the gastrointestinal tract, be metabolically stable and possess favorable pharmacokinetic properties. When targeted against receptors in the central nervous system they should cross the blood brain barrier freely and when targeted selectively against receptors in the peripheral nervous system they should not cross the blood brain barrier. They should be non-toxic and demonstrate few side-
- 15
- 20

effects. Furthermore, the ideal drug candidate will exist in a physical form that is stable, non-hygroscopic and easily formulated.

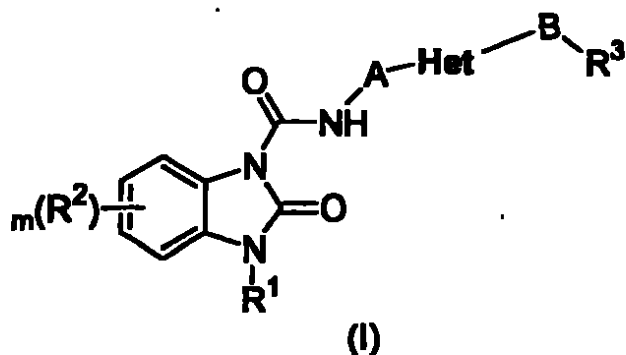
Brief Disclosure of the Invention

5 It has now surprisingly been found that compounds of this invention have strong selective 5-HT₄ agonistic activity, and thus are useful for the treatment of disease conditions mediated by 5-HT₄ activity such as gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease, gastric motility disorder, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), constipation, dyspepsia, esophagitis,
10 gastroesophageal disease, nausea, central nervous system disease, Alzheimer's disease, cognitive disorder, emesis, migraine, neurological disease, pain, cardiovascular disorders, cardiac failure, heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome (especially caused by an opioid administration).

Further, the compounds of the present invention show a reduced QT
15 prolongation by introducing a polar group into R³ of the formula (I). QT prolongation is known to have a potential liability to produce fatal cardiac arrhythmias of Torsades de Pointes (TdP). The ability to prolong the cardiac action potential duration was identified as being due to an action at the HERG potassium channel. For example, drugs withdrawn from the market due to QT prolongation, such as Cisapride and
20 Terfenadine, are known to be potent HERG potassium channel blocker (Expert Opinion of Pharmacotherapy.; 2, pp947-973, 2000) Inhibitory activity at HERG channel was estimated from affinity for HERG type potassium channel was investigated by checking [³H]dofetilide binding, which can predict inhibitory activity at HERG channel (Eur. J. Pharmacol., 430, pp147-148, 2001).

25 The compounds of the present invention may show less toxicity, good absorption, distribution, good solubility, low protein binding affinity, less drug-drug interaction, and good metabolic stability.

The present invention provides a compound of the following formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



wherein

Het represents a heterocyclic group having one nitrogen atom, to which B binds directly, and from 4 to 7 carbon atoms, and said heterocyclic group being

5 unsubstituted or substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^1 ;

A represents an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms;

B represents a covalent bond or an alkylene group having from 1 to 5 carbon atoms, and said alkylene group being unsubstituted or substituted by an oxo group when R³

10 represents a heterocyclic group;

R¹ represents an isopropyl group or a cyclopentyl group;

R² independently represents a halogen atom or an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms; m is 0, 1, 2, 3 or 4; and

R³ represents

15 (i) a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or

(ii) a heterocyclic group having from 3 to 8 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 5 substituents independently
20 selected from the group consisting of substituents β ,

said substituents α^1 are independently selected from a hydroxy group and an amino group;

said substituents α^2 are independently selected from a hydroxy group, an amino group, a hydroxy-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a carboxyl
25 group and an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms; and

said substituents β are independently selected from a hydroxy group, a hydroxy-

12

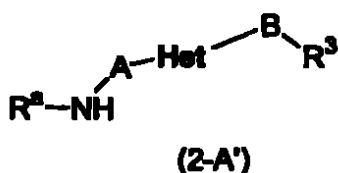
substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a carboxyl group, an amino group, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an amino-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms and a carbamoyl group,

Also, the present invention provides a pharmaceutical composition for the treatment of disease conditions mediated by 5-HT₄ receptor, in a mammalian subject, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Further, the present invention also provides a pharmaceutical composition for the treatment of diseases selected from gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease, gastric motility disorder, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), constipation, dyspepsia, esophagitis, gastroesophageal disease, nausea, central nervous system disease, Alzheimer's disease, cognitive disorder, emesis, migraine, neurological disease, pain, cardiovascular disorders, cardiac failure, heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome, or the like, which comprises a therapeutically effective amount of the benzimidazolone compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt together with a pharmaceutically acceptable carrier.

Also, the present invention provides a method of the treatment of a mammal, including a human, to treat a disease conditions mediated by 5-HT₄ receptor, in a mammalian subject, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof. Further, the present invention provides a method for the treatment of the disease conditions as mentioned above. Furthermore, the present invention provides use of the compound of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of disease conditions mediated by 5-HT₄ receptor activity, in a mammalian subject. The conditions mediated by 5-HT₄ receptor activity include those diseases or disorders described as above.

Also, the present invention provides a compound of the following formula (2-A') or a salt thereof:



wherein

R^a represents a hydrogen atom or a N-protecting group;

Het represents a heterocyclic group having one nitrogen atom, to which B binds directly, and from 4 to 7 carbon atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^1 ;

A represents an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms;

B represents a covalent bond or an alkylene group having from 1 to 5 carbon atoms, and said alkylene group being unsubstituted or substituted by an oxo group when R^b represents a heterocyclic group;

R^b represents

- (i) a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or
- (ii) a heterocyclic group having from 3 to 8 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of substituents β ,

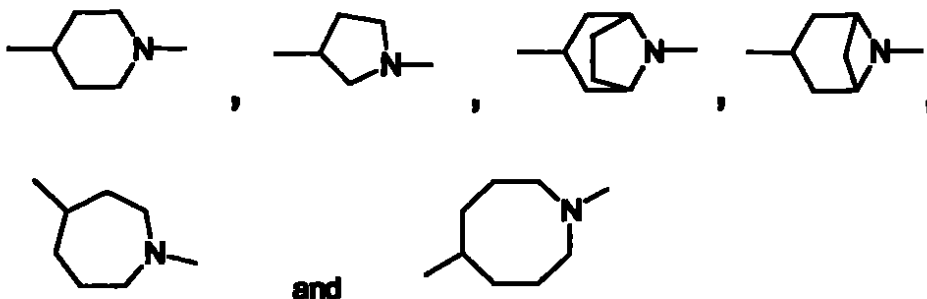
said substituents α^1 are independently selected from a hydroxy group and an amino group;

said substituents α^2 are independently selected from a hydroxy group, an amino group, a hydroxy-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a carboxyl group and an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms; and

said substituents β are independently selected from a hydroxy group, a hydroxy-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a carboxyl group, an amino group, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an amino-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms and a carbamoyl group,

Detailed Description of the Invention

As used herein, the term "heterocyclic" of "Het" means a heterocyclic group having one nitrogen atom and from 4 to 7 carbon atoms such as



As used herein, the term "alkylene" in "A" means straight or branched chain saturated radicals having 1 to 4 carbon atoms, including, but not limited to methylene, ethylene, *n*-propylene, isopropylene, *n*-butylene, isobutylene, *sec*-butylene, *tert*-butylene. The "alkylene" in "A" represents preferably a methylene group, an ethylene group or a propylene group; more preferably a methylene group or an ethylene group; most preferably a methylene group.

As used herein, the term "alkylene" in "B" means straight or branched chain saturated radicals having 1 to 5 carbon atoms, including, but not limited to methylene, ethylene, *n*-propylene, isopropylene, *n*-butylene, isobutylene, *sec*-butylene, *tert*-butylene, *n*-pentylene, isopentylene, *sec*-pentylene, *tert*-pentylene. The "alkylene" in "B" represents preferably an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms; more preferably an alkylene group having from 1 to 3 carbon atoms; much more preferably a methylene group or an ethylene group; further more preferably a methylene group.

As used herein, the term "halogen" in "R²" means fluoro, chloro, bromo and iodo, preferably fluoro or chloro.

As used herein, the term "alkyl" in "R²"; "alkyl" of "a hydroxy-substituted alkyl group" and "an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms" in "substituents α^{2a} "; "alkyl" in "substituents β "; and "alkyl" of "a hydroxy-substituted alkyl group" and "an amino-substituted alkyl group" in "substituents β " mean straight or branched chain saturated radicals having 1 to 4 carbon atoms, including, but not limited to methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl.

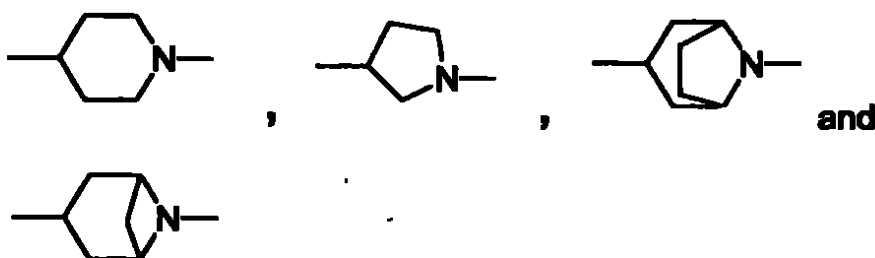
As used herein, the term "cycloalkyl" in "R³" means cyclic alkyl group having 3 to 8 carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl,

cycloheptyl, cyclooctyl, and etc.

As used herein, the term "heterocyclic" of "R³" means a heterocyclic ring which has one or more hetero atoms in the ring, preferably has 2 to 6 carbon atoms and 1 to 3 heteroatoms, including aziridinyl, azetidinyl, piperidinyl, morpholinyl(including morpholino), pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, piperazinyl, tetrahydropyrazolyl, pyrazolinyl, tetrahydropyranyl and etc.

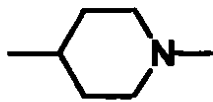
The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment" as used herein refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

A preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein Het represents a heterocyclic group selected from



said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^1 ; and A represents an alkylene group having from 1 to 3 carbon atoms.

A more preferred compound of formula (I) of this invention is that wherein

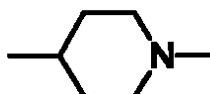


Het represents a group of formula and this group being unsubstituted or substituted by one substituent selected from the group consisting of substituents α^1 ; A represents an alkylene group having from 1 to 2 carbon atoms; B represents an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms, and said alkylene group being unsubstituted or substituted by an oxo group when R³ represents a heterocyclic group; R² independently represents a halogen atom or an alkyl group having from 1 to 2 carbon atoms; m is 0, 1 or 2; and

R³ represents

- (i) a cycloalkyl group having from 4 to 7 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or
- 5 (ii) a heterocyclic group having from 4 to 7 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of substituents β .

Also, a further preferred compound of formula (I) of this invention is the compound or its pharmaceutically acceptable salt wherein



- 10 **Het represents a group of formula**
and this group being unsubstituted or substituted by one substituent selected from the group consisting of substituents α^1 ;

A represents a methylene group;

B represents an alkylene group having from 1 to 2 carbon atoms;

- 15 **R¹ represents an isopropyl group;**

R² independently represents a fluorine atom, a chlorine atom or a methyl; and

R³ represents

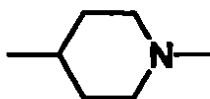
- (i) a cycloalkyl group having from 5 to 7 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or
- 20 (ii) a heterocyclic group having from 5 to 7 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of substituents β ,

said substituents α^2 are independently selected from a hydroxy group, an amino group and an alkoxy group having from 1 to 2 carbon atoms; and

25 said substituents β are independently selected from a hydroxy group, a hydroxy-substituted alkyl group having from 1 to 2 carbon atoms, a carboxyl group, an amino group, an amino-substituted alkyl group having from 1 to 2 carbon atoms and a carbamoyl group.

- 30 **A further preferred compound of formula (I) of this invention is the compound**

or its pharmaceutically acceptable salt wherein



Het represents a group of formula

A represents a methylene group;

B represents a methylene group;

5 R^1 represents an isopropyl group;

R^2 represents a fluorine atom; m is 0 or 1; and

R^3 represents

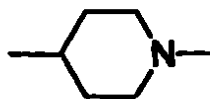
(i) a cycloalkyl group having from 5 to 6 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or

(ii) a heterocyclic group having from 5 to 6 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of substituents β ,

said substituents α^2 are independently selected from a hydroxy group and an amino group; and

said substituents β are independently selected from a hydroxy group and an amino group.

A further preferred compound of formula (I) of this invention is the compound or its pharmaceutically acceptable salt, wherein



20 Het represents a group of formula

A represents a methylene group;

B represents a methylene group;

R^1 represents an isopropyl group;

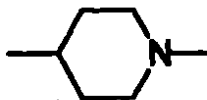
R^2 represents a fluorine atom; m is 0; and

25 R^3 represents

(i) a cyclohexyl group substituted by 1 to 2 substituents independently selected from a hydroxy group or an amino group, or

(ii) a heterocyclic group having from 6 atoms, and said heterocyclic group being substituted by a hydroxy group or an amino group.

Most preferred compounds of formula (I) of this invention is the compound or its pharmaceutically acceptable salt, wherein



Het represents a group of formula

A represents a methylene group;

5 B represents a methylene group;

R¹ represents an isopropyl group;

R² represents a fluorine atom; m is 0; and

R³ represents

- 10 (i) a cyclohexyl group substituted by 1 or 2 hydroxy group (especially dihydroxycyclohexyl), or
 (ii) a tetrahydropyran group substituted by 1 or 2 hydroxy group (especially hydroxytetrahydropyranyl).

15 In the compounds of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt, R¹ preferably represents a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group or an ethylene group; more preferably a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group; most preferably a fluorine atom.

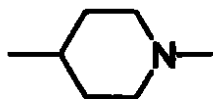
In the compounds of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salt, m is preferably 0, 1 or 2; more preferably 0 or 1; much more preferably 0.

Preferred individual compound of this invention is:

- 20 N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide;
 N-({1-[(trans-1,4-dihydroxyhexyl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide;
 N-({1-[(cis-1,4-dihydroxyhexyl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-
 25 2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide; and
 6-fluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred compound of formula (2-A') of this invention is that wherein

- 30 R^a represents a hydrogen atom or a *t*-butoxycarbonyl group;



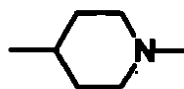
Het represents a group of formula

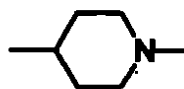
A represents an methylene group; B represents an methylene group; and

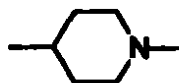
R³ represents hydroxytetrahydropyranyl or dihydroxycyclohexyl.

5 General Synthesis

The compounds of the present invention may be prepared by a variety of processes well known for the preparation of compounds of this type, for example as shown in the following reaction Schemes. Unless otherwise indicated R¹ through R³ and m in the following reaction Schemes and discussion are defined as above. The term "protecting group", as used hereinafter, means a hydroxy or amino protecting group which is selected from typical hydroxy or amino protecting groups described in Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1991); All starting materials in the following general syntheses may be commercially available or obtained by conventional methods known to those skilled in the art.



The compound of formula (I), wherein Het is , is prepared by the following synthesis. And the compound of formula (I), wherein Het is other than



, can be prepared by a similar manner or a method known to a skilled person.

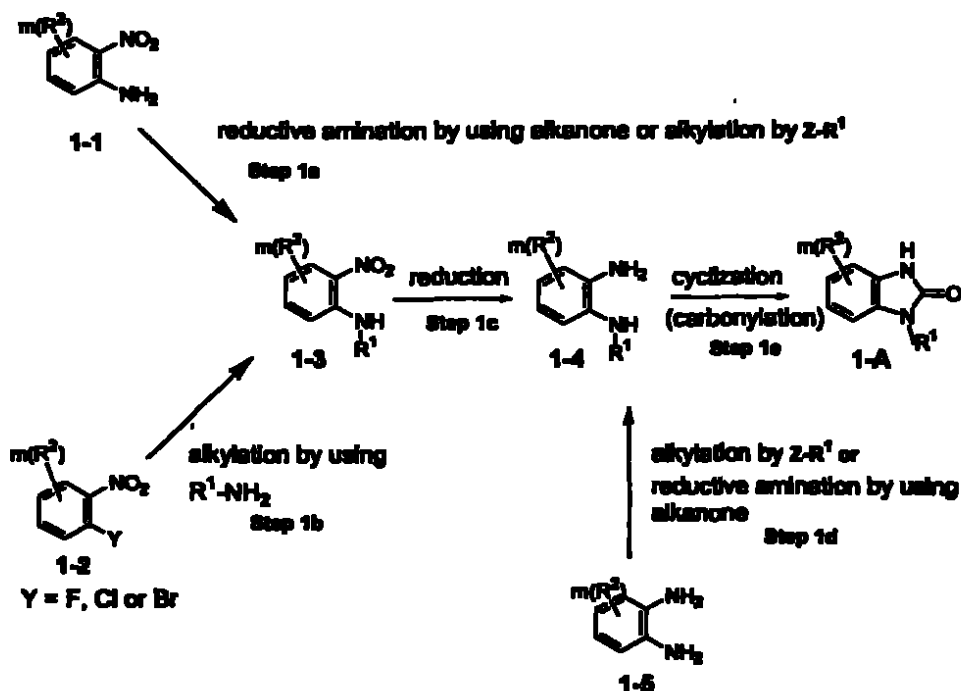
In Steps 1a, 1b, 1d, 2a, 2c, 2e, 3a, 3c, 3d of the following schemes, each reaction is preferably carried out in the presence of a base. There is no particular restriction on the nature of the bases used, and any base commonly used in reactions of this type may equally be used here. The base employed includes, for example, alkali metal hydroxides, such as lithium hydroxide, sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkali metal carbonates such as sodium carbonate and potassium carbonate; alkali metal hydrides such as sodium hydride, potassium hydride and lithium hydride; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide and lithium methoxide; alkylolithiums such as butyllithium and

methyllithium; lithium amides such as lithium diethylamides, lithium diisopropylamide and lithium bis(trimethylsilyl)amide; alkali metal hydrogencarbonates such as sodium hydrogencarbonate and potassium hydrogencarbonate; and tertiary organic amines such as triethylamine, dimethylamine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene and N,N-diisopropylethylamine.

Synthesis of Benzimidazolone (1-A):

The following reaction Schemes illustrate the preparation of benzimidazolone compounds of formula 1-A.

10 Scheme 1a:



In the above formulae, Z represents "halo", such as a chlorine, bromine or iodine atom.

Step 1a

15 In step 1a, an amine compound of formula 1-3 can be prepared by the reductive amination of the alkanone compound (having from 1 to 4 carbon atoms) with an amine compound of formula 1-1 in the presence or absence of a reducing agent or a metal agent in an inert solvent.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of a solvent.

20 There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided

21

that it has no adverse effect on the reaction or on the reagents involved and that it can dissolve the reagents, at least to some extent. Examples of suitable aqueous or non-aqueous organic solvents include: alcohols, such as methanol, ethanol or isopropanol; ethers, such as tetrahydrofuran(THF), dimethoxyethane or dioxane; acetonitrile; *N,N'*-
5 dimethylformamide; dimethylsulfoxide; acetic acid; and halogenated hydrocarbon, such as dichloromethane, dichloroethane or chloroform.

The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction temperature is not critical to the invention. The preferred reaction temperature will depend upon such factors as the nature of the solvent, and the
10 starting material or reagent used. However, in general, it is convenient to carry out the reaction with reducing agents at a temperature of from -78°C to 100°C , more preferably from about -20°C to 60°C . The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the reagents and solvent employed. However, provided that the reaction is
15 effected under the preferred conditions outlined above, a period of 5 minutes to 1 week, more preferably 30 minutes to 24 hours, will usually suffice. In the case of the reaction with metal reagents, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from 20°C to 100°C , preferably from about 20°C to 60°C for 10 minutes to 48 hours, preferably 30 minutes to 24 hours.

20 Suitable reducing reagents are those typically used in the reduction including, for example, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride.

The combination of metal reagents and hydrogen gas can be also employed as reducing reagent. Example of suitable metal reagents include palladium-carbon,
25 palladiumhydroxide-carbon, platinumoxide, platinum-carbon, ruthenium-carbon, rhodium-aluminumoxide and tris[triphenylphosphine] rhodiumchloride. The reduction with metal reagents may be carried out under hydrogen atmosphere at a pressure ranging from 1 to 100 atm, preferably from 1 to 10 atm.

This reduction can be carried out after formation of the corresponding
30 enamine of the alkanone compound or imine of the alkanone compound in a reaction-inert solvent such as benzene, toluene, or xylene at a temperature in the range from 20°C to 130°C for 1 hour to 1 week.

Alternatively, the compound of formula 1-3 can be prepared by alkylation of the compound of formula 1-1 with an alkyl halide of formula of $Z-R^1$ wherein Z is halo (halo is chloro, bromo, or iodo) as essentially the same condition as below (Step 1d), preferably in the presence of a base.

5 **Step 1b**

In this step, a compound of formula 1-3 can be prepared by alkylation of a compound of formula 1-2 with compound of formula R^1-NH_2 .

The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction temperature is not critical to the invention. The preferred reaction temperature will depend upon such factors as the nature of the solvent, and the starting material or reagent used. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from 0 °C to 150 °C, more preferably from 20 °C to 120 °C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the reagents and solvent employed. However, provided that the reaction may be effected under the preferred conditions outlined above, a period of from 5 minutes to 48 hours, more preferably from 30 minutes to 24 hours, will usually suffice.

Step 1c

A compound of formula 1-4 can be prepared by reduction of a compound of formula 1-3 with a suitable reducing agent, such as sodium borohydride ($NaBH_4$), lithium aluminumhydride (LAH), diborane, hydrogen and a metal catalyst, iron and hydrochloric acid, stannic chloride and hydrochloric acid, zinc and hydrochloric acid, formic acid, borane dimethylsulfide complex, borane-THF, (preferably hydrogen and a metal catalyst), usually in excess, in a reaction inert solvent such as methanol, ethanol, propanol, butanol, tetrahydrofuran (THF) (preferably methanol or ethanol), generally at temperature of -78 °C to 60 °C, preferably from about 0 °C to 45 °C for 5 minutes to 24 hours, preferably 60 minutes to 12 hours.

Step 1d

In step 1d, an amine compound of formula 1-4 can be prepared by the reductive amination of the alkanone compound with an amine compound of formula 1-5 in a similar condition in step 1a.

Alternatively, a compound of formula 1-4 can be prepared by alkylation of a

compound of formula 1-5 with compound of formula Z-R¹.

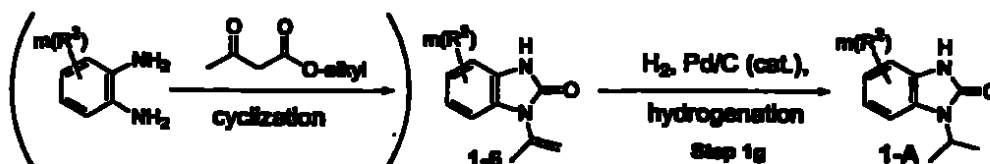
The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction temperature is not critical to the invention. The preferred reaction temperature will depend upon such factors as the nature of the solvent, and the starting material or reagent used. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from 0 °C to 120 °C, more preferably from 0 °C to 70 °C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the reagents and solvent employed. However, provided that the reaction may be effected under the preferred conditions outlined above, a period of from 5 minutes to 48 hours, more preferably from 30 minutes to 24 hours, will usually suffice.

Step 1e

A compound of formula 1-A can be prepared by cyclization of a compound of formula 1-4 with a suitable carbonylating agent such as carbonyldiimidazole, trichloromethyl chloroformate, triphosgene and urea (preferably carbonyldiimidazole), usually in excess, in a reaction inert solvent such as dimethoxyethane, dioxane, acetonitrile, *N,N'*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, dichloromethane, dichloroethane, chloroform, or tetrahydrofuran (THF) (preferably THF), generally at temperature of -78 °C to 120 °C, preferably from about 20 °C to 100 °C for 5 minutes to 24 hours, preferably 60 minutes to 12 hours.

Alternatively, the compound of 1-A (wherein R¹ is isopropyl as shown in Scheme 1b) can be prepared from an alkenyl-benzimidazolone compound of formula 1-6 according to the following Scheme 1b in a reaction condition known to a skilled person.

25 Scheme 1b:

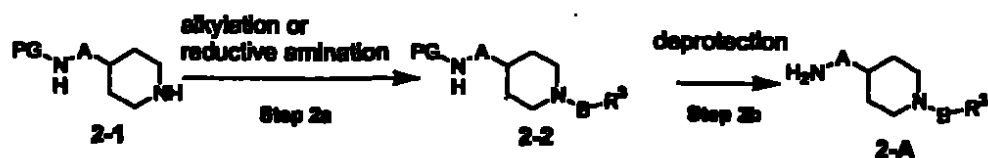


Synthesis of Amine Moiety (2-A):

The following reaction Schemes illustrate the preparation of piperidine

compounds of formula (2-A).

Scheme 2a:



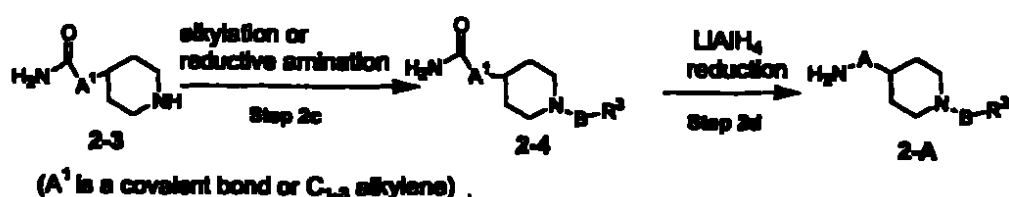
In the above formulae, PG represents a protecting group. The term
 5 "protecting group", as used herein, means an amino protecting group which is
 selected from typical amino protecting groups described in *Protective Groups in
 Organic Synthesis* edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1991). Typical
 amino protecting groups include benzyl, $C_2H_5O(C=O)-$, $CH_3(C=O)-$, *tert*-
 butyldimethylsilyl (TBS), *tert*-butyldiphenylsilyl, benzyloxycarbonyl represented as Z
 10 and *tert*-butoxycarbonyl represented as t-Boc or Boc.

A compound of formula 2-2 can be prepared by alkylation or reductive
 amination of a compound of formula 2-1 with a compound of formula $alkyl-R^3$, halo-
 R^3 , or $H(C=O)-R^3$ in a similar condition to step 1a. When $-B-R^3$ represents 4-
 hydroxytetrahydropyranylmethyl, this alkylation can be done by using a 1,6-
 15 dioxaspiro[2.5]octane compound.

Then, this reaction is followed by deprotection to obtain a compound of
 formula 1-A. This deprotection may be carried out according to procedures known
 to those skilled in the art to give the compound of formula of 2-A.

Alternatively, the compound of formula (2-A) can be prepared from a
 20 piperidine compound of formula 2-3 according to the following Scheme 2b with a
 reaction condition known to a skilled person.

Scheme 2b:

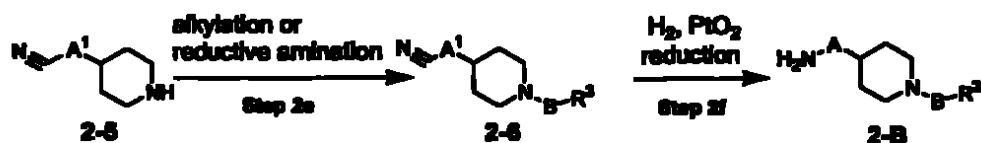


For example, in step 2c, the compound 2-4 may be prepared by alkylation or
 25 reductive amination in essentially the same condition as one described in step 2a of
 Scheme 2a. Then, the reduction in step 2d may be carried out in the presence of a
 reducing reagent such as $LiAlH_4$ in a reaction inert solvent such as THF. Suitable

reaction temperature ranges from about -78 °C to about 100 °C, preferably from about -30 °C to about 40 °C.

The compound of formula (1-A) can be prepared from a piperidine compound of formula 2-5 according to the following Scheme 2c with a reaction condition known to a skilled person

Scheme 2c:



(A¹ is a covalent bond or C₁₋₃ alkylene)

For example, in step 2e, the compounds 2-6 may be prepared by alkylation or reductive amination in a similar condition to one described in step 2a of scheme 2a.

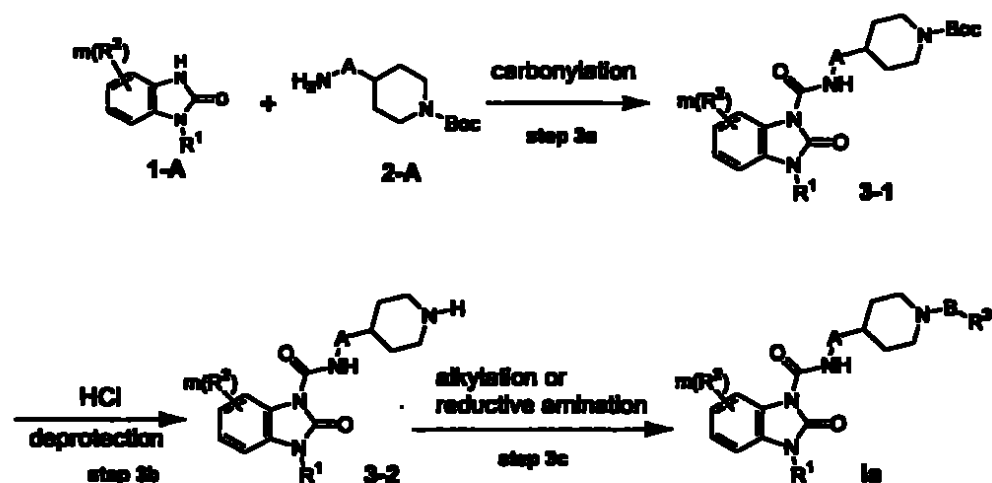
Then, the reduction in step 2f may be carried out in the presence of a H₂ and a hydrogenation catalyst such as PtO₂ in a reaction inert solvent such as THF.

Suitable reaction temperature ranges from about -78 °C to about 100 °C, preferably from about -30 °C to about 40 °C.

Synthesis of the compound of formula (I):

The following reaction Schemes illustrate the preparation of benzimidazolone compounds of formula I.

Scheme 3a:



Step 3a:

A compound of formula 3-1 can be prepared by carbonylation of a compound of formula 1-A with a compound of formula 2-A in the presence of a suitable

carbonylating agent such as carbonyldiimidazole, trichloromethyl chloroformate, triphosgene, 4-nitrophenyl chloroformate, or urea (preferably triphosgene), usually in excess, in a reaction inert solvent such as, dimethoxyethane, dioxane, acetonitrile, *N,N'*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran (THF), benzene, toluene, or chloroform (preferably THF), generally at temperature of -78 °C to 120 °C, preferably from about 0 °C to 90 °C for 5 minutes to 24 hours, preferably 60 minutes to 12 hours.

Step 3b:

A compound of formula 3-2 is prepared by deprotection of a compound of formula 3-1 with an acid such as hydrochloride,

Step 3c:

A compound of formula (Ia) can be prepared by alkylation or reductive amination in a similar condition to one described in step 2a of Scheme 2a.

Alternatively, the compound of formula (Ia) can be prepared from alkylbenzimidazolone compounds according to the following Scheme 3b in a reaction condition known to a skilled person.

Scheme 3b:

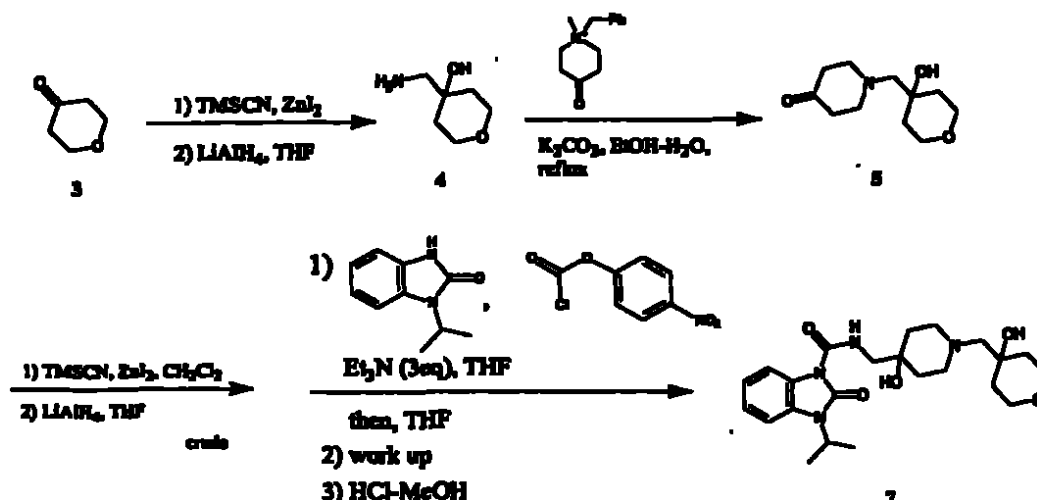


For example, in step 3d, the compound of formula 1-A can be reacted with a compound of formula 2-A in the presence of a carbonylating agent such as carbonyldiimidazole, trichloromethyl chloroformate, triphosgene, 4-nitrophenyl chloroformate, or urea (preferably triphosgene), usually in excess, in a reaction inert solvent such as dimethoxyethane, dioxane, acetonitrile, *N,N'*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, dichloromethane, dichloroethane, tetrahydrofuran (THF), benzene, toluene, or chloroform (preferably THF), generally at temperature of -78 °C to 120 °C, preferably from about 0 °C to 90 °C for 5 minutes to 24 hours, preferably 60 minutes to 12 hours.

The compound of formula 7 can be prepared by using a reaction known to a skilled person. For example, the compound of formula 7 can be prepared from a

compound of formula 3 according to the following Scheme 3c in a reaction condition known to a skilled person.

Scheme 3c:



5

In the above Schemes from 1a to 3c, examples of suitable solvents include a mixture of any two or more of those solvents described in each Step.

The compounds of formula (I), and the intermediates above-mentioned preparation methods can be isolated and purified by conventional procedures, such as distillation, recrystallization or chromatographic purification.

The optically active compounds of this invention can be prepared by several methods. For example, the optically active compounds of this invention may be obtained by chromatographic separation, enzymatic resolution or fractional crystallization from the final compounds.

Several compounds of this invention possess an asymmetric center. Hence, the compounds can exist in separated (+)- and (-)-optically active forms, as well as in racemic one thereof. The present invention includes all such forms within its scope. Individual isomers can be obtained by known methods, such as optically selective reaction or chromatographic separation in the preparation of the final product or its intermediate.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in formula (I), but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic

mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable esters of said compounds and pharmaceutically acceptable salts of said compounds, of said esters or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assay. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of presentation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford therapeutic advantage resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirement and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of formula (I) of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedure disclosed in above-disclosed Schemes and/or Examples and Preparations below, by submitting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

The present invention includes salt forms of the compounds (I) as obtained.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base addition salts (including disalts) thereof.

Pharmaceutically acceptable non-toxic salts of compounds of formula (I) may be prepared by conventional techniques by, for example, contacting said compound with a stoichiometric amount of an appropriate alkali or alkaline earth metal (sodium, potassium, calcium and magnesium) hydroxide or alkoxide in water or an appropriate organic solvent such as ethanol, isopropanol, mixtures thereof, or the like.

The bases which are used to prepare the pharmaceutically acceptable base addition salts of the acidic compounds of this invention of formula (I) are those which form non-toxic base addition salts, i.e., salts containing pharmaceutically acceptable cations, such as adenine, arginine, cytosine, lysine, benethamine (i.e., N-benzyl-2-

phenylethylamine), benzathine (i.e., N,N-dibenzylethylenediamine), choline, diolamine (i.e., diethanolamine), ethylenediamine, glucosamine, glycine, guanidine, gumine, meglumine (i.e., N-methylglucamine), nicotinamide, oline (i.e., ethanolamine), ornithine, procaine, proline, pyridoxine, serine, tyrosine, valine and tromethamine (i.e., 5 tris or tris(hydroxymethyl)aminomethane). The base addition salts can be prepared by conventional procedures.

Insofar as the certain compounds of this invention are basic compounds, they are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids.

10 The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the basic compounds of this invention of formula (I) are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bi-tartrate, succinate, 15 malate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, adipate, aspartate, camsylate, edisylate (i.e., 1,2-ethanedisulfonate), estolate (i.e., laurylsulfate), gluceptate (i.e., glucosheptonate), gluconate, 3-hydroxy-2-naphthoate, xionofate (i.e., 1-hydroxy-2-naphthoate), isethionate (i.e., 2-hydroxyethanesulfonate), mucate (i.e., galactarate), 2- 20 naphsylate (i.e., naphthalenesulphonate), stearate, cholate, glucuronate, glutamate, hippurate, lactobionate, lysinate, maleate, mandelate, napadisylate, nicotinate, polygalacturonate, salicylate, sulphasalicylate, tannate, tryptophanate, borate, carbonate, oleate, phthalate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate). Of these, we prefer edisylate (including hemi-edisylate) and 25 hydrochloride. The acid addition salts can be prepared by conventional procedures.

For a review of on suitable salts see Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

The present invention includes salt forms of the compounds of formula (2-A') as obtained.

Compounds of formula (2-A') may be capable of forming cations. Cations of 30 compounds of formula (2-A') may be prepared by conventional techniques by, for example, contacting said compound with a stoichiometric amount of an appropriate alkali or alkaline earth metal (sodium, potassium, calcium and magnesium) hydroxide

or alkoxide in water or an appropriate organic solvent such as ethanol, isopropanol, mixtures thereof, or the like.

The bases used to prepare the base addition salts of the acidic compounds of formula (2-A') are those which form base addition salts. Such base addition salts
5 include pharmaceutically acceptable base addition salts as described above and salts containing cations, such as, triethylamine, pyridine and ammonia.

The compounds of formula (2-A') are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids.

The acids used to prepare the acid addition salts of the compound of formula
10 (2-A') are those which form acid addition salts. Such acid addition salts include pharmaceutically acceptable acid addition salts as described above and salts containing anions, such as cyanide.

Also included within the scope of this invention are bioprecursors (also called pro-drugs) of the compounds of the formula (I). A bioprecursor of a compound of
15 the formula (I) is a chemical derivative thereof which is readily converted back into the parent compound of the formula (I) in biological systems. In particular, a bioprecursor of a compound of the formula (I) is converted back to the parent compound of the formula (I) after the bioprecursor has been administered to, and absorbed by, a mammalian subject, e.g., a human subject. For example, it is possible
20 to make a bioprecursor of the compounds of formula (I) in which one or both of L and W include hydroxy groups by making an ester of the hydroxy group. When only one of L and W includes hydroxy group, only mono-ester is possible. When both L and W include hydroxy, mono- and di-esters (which can be the same or different) can be made. Typical esters are simple alkanoate esters, such as acetate, propionate, butyrate,
25 etc. In addition, when L or W includes a hydroxy group, bioprecursors can be made by converting the hydroxy group to an acyloxymethyl derivative (e.g., a pivaloyloxymethyl derivative) by reaction with an acyloxymethyl halide (e.g., pivaloyloxymethyl chloride).

When the compounds of the formula (I) of this invention may form solvates
30 such as hydrates, such solvates are included within the scope of this invention.

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of formula (I) contains an

alkenyl or alkenylene group, geometric cis/trans (or Z/E) isomers are possible. Where the compound contains, for example, a keto or oxime group or an aromatic moiety, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

- 5 Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine; or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

- 15 Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

- 20 Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

- 25 Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

- 30 Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other

32

compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

ORAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt%

to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 60 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

341

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X):

5 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in
10 Verma *et al*, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

PARENTERAL ADMINISTRATION

15 The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

20 Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

25 The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as
30 the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-,

36

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 µl to 100 µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, poly(DL-lactic-co-glycolic acid (PGLA). Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the

37

invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 1 to 100 μ g of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 50 μ g to 20 mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

5

RECTAL/INTRA VAGINAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

10

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

15 OCULAR/AURAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

20

25

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

30

OTHER TECHNOLOGIES

The compounds of the invention may be combined with soluble

macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

5

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

KIT-OF-PARTS

15 Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

20 Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

25 The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

DOSAGE

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.05 mg to 100 mg depending, of course, on the mode of administration, preferred in the range 0.1 mg to 50 mg and more preferred in the range 0.5 mg to 20 mg. For example, oral administration may require a total daily
5 dose of from 1 mg to 20 mg, while an intravenous dose may only require from 0.5 mg to 10 mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

10 For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

A 5-HT₄ agonist of the present invention may be usefully combined with another pharmacologically active compound, or with two or more other
15 pharmacologically active compounds, particularly in the treatment of gastroesophageal reflux disease. For example, a 5-HT₄ agonist, particularly a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined above, may be administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more agents selected from:

- 20 (i) histamine H₂ receptor antagonists, e.g. ranitidine, famotidine, nizatidine, cimetidine, famotidine and roxatidine;
- (ii) proton pump inhibitors, e.g. omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, tenatoprazole, ilaprazole and lansoprazole;
- (iii) Acid pump antagonists, e.g. soraprazan, revaprazan(YH-1885), AZD-0865,
25 CS-526, AU-2064 and YJA-20379-8;
- (iv) oral antacid mixtures, e.g. Maalox[®], Aludrox[®] and Gaviscon[®];
- (v) mucosal protective agents, e.g. polaprezinc, ecabet sodium, rebamipide, teprenone, cetraxate, sucralfate, chloropylline-copper and plaunotol;
- (vi) GABA_B agonists, e.g. baclofen and AZD-3355;
- 30 (vii) α₂ agonists, e.g. clonidine, medetomidine, lofexidine, moxonidine, tizanidine, guanfacine, guanabaz, talipexole and dexmedetomidine;
- (viii) Xanthin derivatives, e.g. Theophylline, aminophylline and doxofylline;

- (ix) calcium channel blockers, e.g. amlodipine, lacidipine, felodipine, azeledipine, clindipine, lomerizine, diltiazem, gallopamil, cfonidipine, nisoldipine, amlodipine, lercanidipine, bevantolol, nicardipine, isradipine, benidipine, verapamil, nitrendipine, barnidipine, propafenone, manidipine, bepridil, nifedipine, nilvadipine, nimodipine, nifedipine and fasudil;
- (x) benzodiazepine agonists, e.g. diazepam, zaleplon, zolpidem, haloxazolam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazolam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisopam, clobazam, flumitrazepam and flutoprazepam;
- (xi) prostaglandin analogues, e.g. Prostaglandin, misoprostol, treprostnil, esoprostenol, latanoprost, iloprost, beraprost, enprostil, ibudilast and ozagrel;
- (xii) histamine H₂ agonists, e.g. R-alpha-methylhistamine and BP-294;
- (xiii) anti-gastric agents, e.g. Anti-gastrin vaccine, itriglumide and Z-360;
- (xiv) 5-HT₃ antagonists, e.g. dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapine, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron and indisetron;
- (xv) tricyclic antidepressants, e.g. imipramine, amitriptyline, clomipramine, amoxapine and lofepramine;
- (xvi) GABA agonists, e.g. gabapentin, topiramate, cinolazepam, clonazepam, progabide, brotizolam, zopiclone, pregabalin and eszopiclone;
- (xvii) opioid analgesics, e.g. morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalmeferone, nalorphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine and pentazocine;
- (xviii) somatostatin analogues, e.g. octreotide, AN-238 and PTR-3173;
- (xix) Cl Channel activator: e.g. lubiprostone;
- (xx) selective serotonin reuptake inhibitors, e.g. sertraline, escitalopram, fluoxetine, nefazodone, fluvoxamine, citalopram, milnacipran, paroxetine, venlafaxine, tramadol, sibutramine, duloxetine, desvenlafaxine and depoxetine;
- (xxi) anticholinergics, e.g. dicyclomine and hyoscyamine;
- (xxii) laxatives, e.g. Trifyba[®], Fybogel[®], Konsyl[®], Isogel[®], Regular[®], Celevac[®] and Normacol[®];
- (xxiii) fiber products, e.g. Metamucil[®];

- (xxiv) antispasmodics, e.g.: mebeverine;
(xxv) dopamine antagonists, e.g. metoclopramide, domperidone and levosulpiride;
(xxvi) cholinergics, e.g. neostigmine
(xxvii) AChE inhibitor: galantamine, metrifonate, rivastigmine, itopride and
5 donepezil;
(xxviii) Tachykinin (NK) antagonists, particularly NK-3, NK-2 and NK-1 e.g.
antagonists, nepadutant, saredutant, talnetant, (α R,9R)-7-[3,5-
bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-
[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthridine-6-13-dione (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-
10 1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-
1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), lanepitant, dapitant and 3-[[[2-
methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino]-2-phenyl]piperidine (2S,3S).

Method for assessing biological activities:

- 15 The 5-HT₄ receptor binding affinities of the compounds of this invention are determined by the following procedures.

Membrane Preparation

- Pig heads were supplied from an abattoir. Striatal tissues were dissected, weighed and homogenized in 15 volumes of 50 mM ice-cold HEPES (pH 7.5) in a
20 Polytron homogenizer (30 sec at full speed). Suspension was centrifuged at 48,000g and 4°C for 15 min. The resulting pellet was resuspended in an appropriate volume of 50 mM ice-cold HEPES, dispensed into aliquots and stored at -80°C until use.

- Bovine heads were also supplied from an abattoir. Striatal tissues were dissected, weighed and homogenized in 20 volumes of 50 mM ice-cold Tris-HCl (pH
25 7.4) in a Polytron homogenizer (30 sec at full speed). Suspension was centrifuged at 20,000g and 4°C for 30 min. The resulting pellet was resuspended in 15 volumes of 50 mM ice-cold Tris-HCl, homogenized and centrifuged again in the same way. The final pellet was resuspended in an appropriate volume of 50 mM Tris-HCl, dispensed into aliquots and stored at -80°C until use.

- 30 Cerebral cortical tissues were removed from male Sprague-Dawley (SD) rats (Japan SLC), weighed and placed in 10 volumes of 50 mM ice-cold Tris-HCl (pH 7.5). This was homogenized in a Polytron homogenizer (30 sec at full speed) and

42

subsequently centrifuged at 48,000g and 4°C for 15 min. The resulting pellet was resuspended in 50 mM ice-cold Tris-HCl, homogenized and centrifuged again in the same way. The final pellet was resuspended in an appropriate volume of 50 mM Tris-HCl, dispensed into aliquots and stored at -80°C until use.

- 5 The protein concentrations of homogenates were determined by Bradford method or BCA protein method (Pierce) with BSA as a standard.

Binding assays

- Affinity of compounds for pig or bovine 5-HT₄ and rat 5-HT₂ receptors were assessed with using radiolabeled specific ligands, GR 113808 ({1-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl}[methyl-³H]-1*H*-indole-3-carboxylate) and BRL 43694 (1-Methyl-*N*-(9-[methyl-³H]-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide). Compounds were incubated with 25-100 pM of [³H]-GR 113808 (Amersham) and 0.6-1 mg protein of pig or bovine striatal membranes suspended in a final volume of 0.8-1 ml of 50 mM Tris-HCl (pH 7.5). Nonspecific binding was determined with 10-50 μM 5-HT. The binding of 0.3 nM [³H]-BRL 43694 (NEN) was measured using 400 μg protein of rat cortical membranes suspended in a final volume of 500 μl of 50 mM Tris-HCl (pH 7.5). Nonspecific binding was determined with 10 μM 5-HT.
- 10
- 15

- The plates were incubated at room temperature on a plate shaker for 30min.
- 20 The assays were stopped by rapid filtration using a Brandell cell harvester through Wallac-B filters pre-soaked in 0.2% poly(ethylenimine) at 4°C for 60-90min. The filters were washed three times with 1 ml of ice-cold 50 mM HEPES, and were dried in a microwave or at room temperature. They were bagged and heated with meltilex scintillant (Wallac) or soaked in BetaplateScint (Wallac). Receptor-bound
- 25 radioactivity was quantified using Big-spot counter, Betaplate counter (Wallac) or LS counter (Packard).

Human 5-HT₄ binding(1)

- Human 5-HT₄(₆) transfected HEK293 cells were prepared and grown in-house. The collected cells were suspended in 50 mM HEPES (pH 7.4 at 4°C) supplemented with protease inhibitor cocktail (Boehringer, 1:1000 dilution) and homogenized using a hand held Polytron PT 1200 disruptor set at full power for 30 sec on ice. The homogenates were centrifuged at 40,000 x g at 4 °C for 30 min. The pellets were then
- 30

43

resuspended in 50 mM HEPES (pH 7.4 at 4 °C) and centrifuged once more in the same manner. The final pellets were resuspended in an appropriate volume of 50 mM HEPES (pH 7.4 at 25 °C), homogenized, aliquoted and stored at -80°C until use. An aliquot of membrane fractions was used for protein concentration determination using

5 BCA protein assay kit (PIERCE) and ARVOx plate reader (Wallac).

For the binding experiments, 25 µl of test compounds were incubated with 25 µl of [³H]-GR113808 (Amersham, final 0.2 nM) and 150 µl of membrane homogenate and WGA-SPA beads (Amersham) suspension solutions (10 µg protein and 1mg SPA beads/well) for 60 minutes at room temperature. Nonspecific binding

10 was determined by 1 µM GR113808 (Tocris) at the final concentration. Incubation was terminated by centrifugation at 1000 rpm. Receptor-bound radioactivity was quantified by counting with MicroBeta plate counter (Wallac).

All compounds prepared in the working examples as described below were tested by this method, and they showed K_i values from 0.3 nM to 30 nM with respect

15 to inhibition of binding at the 5-HT₄ receptor.

Human 5-HT₄ binding(2)

Human 5-HT₄ transfected HEK293 cells were prepared and grown in-house. The collected cells were suspended in 50 mM Tris buffer (pH 7.4 at 4°C) supplemented with protease inhibitor cocktail (Boehringer, 1:1000 dilution) and

20 homogenized using a hand held Polytron PT 1200 disruptor set at full power for 30 sec on ice. The homogenates were centrifuged at 40,000 x g at 4 °C for 10 min. The pellets were then resuspended in 50 mM Tris buffer (pH 7.4 at 4 °C) and centrifuged once more in the same manner. The final pellets were resuspended in an appropriate volume of 50 mM Tris buffer (pH 7.4 at 25 °C) containing 10 mM MgCl₂,

25 homogenized, aliquoted and stored at -80°C until use. An aliquot of membrane fractions was used for protein concentration determination using BCA protein assay kit (PIERCE) and ARVOx plate reader (Wallac).

For the binding experiments, 50 µl of test compounds were incubated with 50 µl of [³H] 5-HT (Amersham, final 8.0 nM) and 400 µl of membrane homogenate (300 µg

30 protein/ tube) for 60 minutes at room temperature. Nonspecific binding was determined by 50 µM GR113808 (Tocris) at the final concentration. All incubations were terminated by rapid vacuum filtration over 0.2 % PEI soaked glass fiber filter

papers using BRANDEL harvester followed by three washes with 50 mM Tris buffer (pH 7.4 at 25 °C). Receptor-bound radioactivity was quantified by liquid scintillation counting using Packard LS counter.

All compounds of Examples showed 5HT₄ receptor affinity.

5

Functional Assay:

The presence of 5-HT₄ receptors in the rat oesophagus and the ability to demonstrate partial agonism in the TMM preparation are reported in the literature (See G.S. Baxter et al. *Naumyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (1991) 343: 439-446; M. Yukiko et al. *JPET* (1997) 283: 1000-1008; and J.J. Reeves et al. *Br. J. Pharmacol.* (1991) 103: 1067-1072). More specifically, partial agonist activity can be measured according to the following procedures.

Male SD rats (Charles River) weighing 250-350g were stunned and then killed by cervical dislocation. The oesophagus was dissected from immediately proximal to the stomach (including piece of stomach to mark distal end) up to the level of the trachea and then placed in fresh Krebs' solution.

The outer skeletal muscle layer was removed in one go by peeling it away from the underlying smooth muscle layer using forceps (stomach to tracheal direction). The remaining inner tube of smooth muscle was known as the TMM. This was trimmed to 2 cm from the original 'stomach-end' and the rest discarded.

The TMMs were mounted as whole 'open' tubes in longitudinal orientation in 5ml organ baths filled with warm (32°C) aerated Krebs. Tissues were placed under an initial tension of 750mg and allowed to equilibrate for 60 minutes. The tissues were re-tensioned twice at 15 minute intervals during the equilibration period. The pump flow rate was set to 2ml / min during this time.

Following equilibration, the pump was switched off. The tissues were exposed to 1 μ M carbachol and contracted and reached a steady contractile plateau within 15 minutes. Tissues were then subject to 1 μ M 5-HT (this was to prime the tissues). The tissues relaxed in response to 5-HT fairly rapidly - within 1 minute. As soon as maximal relaxation has occurred and a measurement taken, the tissues were washed at maximum rate (66ml/min) for at least 1 minute and until the original baseline (pre-carbachol and 5-HT) has returned (usually, the baseline drops below the

original one following initial equilibration). The pump flow rate was reduced to 2ml/min and the tissues left for 60 minutes.

A cumulative concentration-effect-curve (CEC) to 5-HT was constructed across the range 0.1 nM to 1 μ M, in half-log unit increments (*5-HT curve 1* for data analysis). Contact time between doses was 3 minutes or until plateau established. Tissues responded quicker as concentration of 5-HT in the bath increases. At the end of the curve, the tissues were washed (at maximum rate) as soon as possible to avoid desensitisation of receptors. Pump rate was reduced to 2ml/min and the tissues left for 60 minutes.

A second CEC was carried out - either to 5-HT (for time control tissues), another 5-HT₄ agonist (standard) or a test compound (*curve 2* for data analysis). Contact time varied for other 5-HT₄ agonists and test compounds and was tailored according to the tissues' individual responses to each particular agent. In tissues exposed to a test compound, a high concentration (1 μ M) of a 5-HT₄ antagonist (SB 203,186: 1*H*-Indole-3-carboxylic acid, 2-(1-piperidinyl)ethyl ester, Tocris) was added to the bath following the last concentration of test compound. This was to see if any agonist-induced relaxation (if present) could be reversed. SB 203,186 reversed 5-HT induced relaxation, restoring the tissue's original degree of carbachol-induced tone.

Agonist activity of test compounds was confirmed by pre-incubating tissues with 100nM standard 5HT₄ antagonist such as SB 203,186. SB 203,186 was added to the bath 5 minutes before the addition of carbachol prior to *curve 2*. Tissues must be 'paired' for data analysis i.e. the test compound in the absence of SB 203,186 in one tissue was compared with the test compound in the presence of SB 203,186 in a separate tissue. It was not possible to carry out a *curve 3* i.e. 5-HT *curve 1*, followed by the test compound *curve 2* (- SB 203,186), followed by the test compound *curve 3* (+ SB 203,186).

Agonist-induced cAMP elevation in human 5-HT₄₍₄₎ transfected HEK293 cells

Human 5-HT₄₍₄₎ transfected HEK293 cells were established in-house. The cells were grown at 37°C and 5% CO₂ in DMEM supplemented with 10% FCS, 20 mM HEPES (pH 7.4), 200 μ g/ml hygromycin B (Gibco), 100 units/ml penicillin and

100 µg/ml streptomycin.

The cells were grown to 60-80% confluence. On the previous day before treatment with compounds dialyzed FCS (Gibco) was substituted for normal and the cells were incubated overnight.

- 5 Compounds were prepared in 96-well plates (12.5 µl/well). The cells were harvested with PBS/1 mM EDTA, centrifuged and washed with PBS. At the beginning of the assay, cell pellet was resuspended in DMEM supplemented with 20 mM HEPES, 10 µM pargyline (Sigma) and 1 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine (Sigma) at the concentration of 1.6×10^5 cells/ml and left for 15 minutes at room temperature. The
- 10 reaction was initiated by addition of the cells into plates (12.5 µl/well). After incubation for 15 minutes at room temperature, 1% Triton X-100 was added to stop the reaction (25 µl/well) and the plates were left for 30 minutes at room temperature. Homogenous time-resolved fluorescence-based cAMP (Schering) detection was made according to the manufacturer's instruction. ARVOxx multilabel counter (Wallac)
- 15 was used to measure HTRF (excitation 320 nm, emission 665 nm/620 nm, delay time 50 µs, window time 400 µs).

Data was analyzed based on the ratio of fluorescence intensity of each well at 620 nm and 665 nm followed by cAMP quantification using cAMP standard curve.

- Enhancement of cAMP production elicited by each compound was normalized to the
- 20 amount of cAMP produced by 1000 nM serotonin (Sigma).

All compounds of Examples showed 5HT₄ receptor agonistic activity.

Human dofetilide binding

Human HERG transfected HEK293S cells were prepared and grown in-house.

- 25 The collected cells were suspended in 50 mM Tris-HCl (pH 7.4 at 4°C) and homogenized using a hand held Polytron PT 1200 disruptor set at full power for 20 sec on ice. The homogenates were centrifuged at 48,000 x g at 4 °C for 20 min. The pellets were then resuspended, homogenized, and centrifuged once more in the same manner. The final pellets were resuspended in an appropriate volume of 50 mM Tris-
- 30 HCl, 10 mM KCl, 1 mM MgCl₂ (pH 7.4 at 4°C), homogenized, aliquoted and stored at -80°C until use. An aliquot of membrane fractions was used for protein concentration determination using BCA protein assay kit (PIERCE) and ARVOxx

plate reader (Wallac).

Binding assays were conducted in a total volume of 200 μ l in 96-well plates. Twenty μ l of test compounds were incubated with 20 μ l of [^{3} H]-dofetilide (Amersham, final 5 nM) and 160 μ l of membrane homogenate (25 μ g protein) for 60 minutes at room temperature. Nonspecific binding was determined by 10 μ M dofetilide at the final concentration. Incubation was terminated by rapid vacuum filtration over 0.5% presoaked GF/B Betaplate filter using Skatron cell harvester with 50 mM Tris-HCl, 10 mM KCl, 1 mM MgCl₂, pH 7.4 at 4°C. The filters were dried, put into sample bags and filled with Betaplate Scint. Radioactivity bound to filter was counted with Wallac Betaplate counter.

HEK assay

HEK 293 cells which stably express the HERG potassium channel were used for electrophysiological study. The methodology for stable transfection of this channel in HEK cells can be found elsewhere (Z.Zhou et al., 1998, Biophysical journal, 74, pp230-241). Before the day of experimentation, the cells were harvested from culture flasks and plated onto glass coverslips in a standard MEM medium with 10% FCS. The plated cells were stored in an incubator at 37°C maintained in an atmosphere of 95%O₂/5%CO₂. Cells were studied between 15-28hrs after harvest.

HERG currents were studied using standard patch clamp techniques in the whole-cell mode. During the experiment the cells were superfused with a standard external solution of the following composition (mM); NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucose, 10; HEPES, 5; pH 7.4 with NaOH. Whole-cell recordings was made using a patch clamp amplifier and patch pipettes which have a resistance of 1-3M Ω when filled with the standard internal solution of the following composition (mM); KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1.0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7.2 with KOH. Only those cells with access resistances below 15M Ω and seal resistances >1G Ω was accepted for further experimentation. Series resistance compensation was applied up to a maximum of 80%. No leak subtraction was done. However, acceptable access resistance depended on the size of the recorded currents and the level of series resistance compensation that can safely be used. Following the achievement of whole cell configuration and sufficient for cell dialysis with pipette solution (>5min),

48

a standard voltage protocol was applied to the cell to evoke membrane currents. The voltage protocol is as follows. The membrane was depolarized from a holding potential of -80mV to +20mV for 1000ms. This was followed by a descending voltage ramp (rate 0.5mV msec⁻¹) back to the holding potential. The voltage protocol was applied to a cell continuously throughout the experiment every 4 seconds (0.25Hz). The amplitude of the peak current elicited around -40mV during the ramp was measured. Once stable evoked current responses were obtained in the external solution, vehicle (0.5% DMSO in the standard external solution) was applied for 10-20 min by a peristaltic pump. Provided there were minimal changes in the amplitude of the evoked current response in the vehicle control condition, the test compound of either 0.3, 1, 3, 10μM was applied for a 10 min period. The 10 min period included the time which supplying solution was passing through the tube from solution reservoir to the recording chamber via the pump. Exposing time of cells to the compound solution was more than 5min after the drug concentration in the chamber well reached the attempting concentration. There reversibility. Finally, the cells was exposed to high dose of dofetilide (5μM), a specific IKr blocker, to evaluate the insensitive endogenous current.

All experiments were performed at room temperature (23 ± 1°C). Evoked membrane currents were recorded on-line on a computer, filtered at 500-1KHz (Bessel -3dB) and sampled at 1-2KHz using the patch clamp amplifier and a specific data analyzing software. Peak current amplitude, which occurred at around -40mV, was measured off line on the computer.

The arithmetic mean of the ten values of amplitude was calculated under control conditions and in the presence of drug. Percent decrease of I_N in each experiment was obtained by the normalized current value using the following formula: $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$, where I_D is the mean current value in the presence of drug and I_C is the mean current value under control conditions. Separate experiments were performed for each drug concentration or time-matched control, and arithmetic mean in each experiment is defined as the result of the study.

30

Half-life in human liver microsomes (RLM)

Test compounds (1 μM) were incubated with 3.3 mM MgCl₂ and 0.78

mg/mL HLM (HL101) in 100 mM potassium phosphate buffer (pH 7.4) at 37°C on the 96-deep well plate. The reaction mixture was split into two groups, a non-P450 and a P450 group. NADPH was only added to the reaction mixture of the P450 group. An aliquot of samples of P450 group was collected at 0, 10, 30, and 60 min time point, where 0 min time point indicated the time when NADPH was added into the reaction mixture of P450 group. An aliquot of samples of non-P450 group was collected at -10 and 65 min time point. Collected aliquots were extracted with acetonitrile solution containing an internal standard. The precipitated protein was spun down in centrifuge (2000 rpm, 15 min). The compound concentration in supernatant was measured by LC/MS/MS system.

The half-life value was obtained by plotting the natural logarithm of the peak area ratio of compounds/ internal standard versus time. The slope of the line of best fit through the points yields the rate of metabolism (k). This was converted to a half-life value using following equations:

$$\text{Half-life} = \ln 2 / k$$

Method of gastric emptying model in rats:

The effects of compounds on gastric emptying in rats were examined by the modified method of D. A. Droppleman et al. (J. Pharmacol. Methods 4, 227-230 (1980)). The test meal, non-fat caloric meal, was prepared according to the method of S. Ueki et al. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 49 (II), 618-625 (1999)). IGS-SD rats (Male, 7w, 230-270 g) were purchased from Charles River Japan (Atsugi). These rats were used in the experiments after one week acclimatization. In the experiments, rats were fasted 15 hrs before the experiments but allowed free access to water. Forty-five minutes prior to the start of the experiment, water was removed from the cage to prevent rats from taking water. Five minutes before the test meal administration, test compounds, cisapride or vehicle were dosed via an appropriate route to rats (n=8-10) in a volume of 0.1 ml per 100 g body weight. Cisapride (3 mg/kg) was used as a positive control for the experiment. Rats were given 3 ml of the test meal by gavage and were returned to the cages. Thirty minutes after the meal administration, rats were culled by CO₂ exposure. Following a midline laparotomy, the stomach is ligated at the lower esophageal sphincter (LES) and pylorus. Then the stomach was removed and

weighed (A). After the stomach was opened and rinsed with 0.9 % saline, it was blotted the face with the tissue to remove any excess liquid and weighed again (B). After avoiding the rats that had eaten feces or given artificial miss, gastric emptying rate for individual animals was calculated by the formula:

5 GE rate (%) = (A-B)/weight of the test meal.

Gastric motility in conscious dogs:

The surgical operation in dogs was performed by the modified method of Z. Itob et al (Gastroenterol. Jpn., 12, 275-283 (1977)). The effects of test compounds on gastric
10 motility in dogs were examined by the modified method of N. Toshida et al. (J.Pharmacol.Exp/Ther., 257, 781-787 (1991)).

An evaluation in the fasted state: Animals were chronically implanted with a strain gauge force transducer on the gastric body, and fasted overnight prior to the experiment. The gastric motility was continuously recorded by a telemetry system
15 for 8 h after administration of the compound. To quantitate the change in gastrointestinal motility, the motor index was determined as the area under the contraction curves during each 2 h period divided by the peak height of interdigestive migrating contraction.

An evaluation in the postprandial state: Animals were chronically implanted with a strain gauge force transducer on the gastric body, and fasted overnight prior to the
20 experiment. Postprandial motility was induced by feeding with solid meal (100 grams), and the compound was administered 2 h later. The gastric motility was continuously recorded by a telemetry system for 8 h after administration of the compound. The motor index was determined to quantitate the change in
25 gastrointestinal motility as the area under the contraction curves during each 1 h period divided by the area under the contraction curves for 1 h before the compound administration.

The compounds of formula (I) of this invention can be administered via
30 either the oral, parenteral or topical routes to mammals. In general, these compounds are most desirably administered to humans in doses ranging from 0.3 mg to 750 mg per day, preferably from 10 mg to 500 mg per day, although variations will

5 necessarily occur depending upon the weight and condition of the subject being treated, the disease state being treated and the particular route of administration chosen. However, for example, a dosage level that is in the range of from 0.06 mg to 2 mg per kg of body weight per day is most desirably employed for treatment of inflammation.

The compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the above routes previously indicated, and such administration can be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of the invention
10 can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers,
15 sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging 5% to 70% by weight, preferably 10% to 50% by weight.

20 For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dipotassium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch and preferably corn, potato or tapioca starch, alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and
25 acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral
30 administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene

glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH>8) if
5 necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art. Additionally, it is
10 also possible to administer the compounds of the present invention topically when treating inflammatory conditions of the skin and this may preferably be done by way of creams, jellies, gels, pastes, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

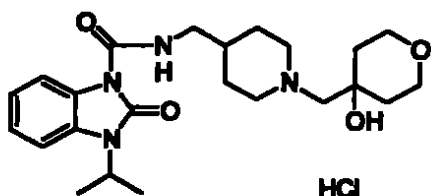
15 Examples

The invention is illustrated in the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise: all operations were carried out at room or ambient temperature, that is, in the range of 18-25 °C; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure with a bath temperature of up to 60
20 °C; reactions were monitored by thin layer chromatography (tlc) and reaction times are given for illustration only; melting points (m.p.) given are uncorrected (polymorphism may result in different melting points); the structure and purity of all isolated compounds were assured by at least one of the following techniques: tlc (Merck silica gel 60 F₂₅₄ precoated TLC plates or Merck NH₂ F₂₅₄ precoated HPTLC
25 plates), mass spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR), infrared red absorption spectra (IR), microanalysis or powder X-ray diffraction(PXRD) pattern. Yields are given for illustrative purposes only. Flash column chromatography was carried out using Merck silica gel 60 (230-400 mesh ASTM) or Fuji Silysia Chromatorex® DU3050 (Amino Type, 30-50 µm). Low-resolution mass spectral
30 data (EI) were obtained on a Integrity (Waters) mass spectrometer or a Automass 120 (JEOL) mass spectrometer. Low-resolution mass spectral data (ESI) were obtained on a ZMD2 (Waters) mass spectrometer or a Quattro II (Micromass) mass

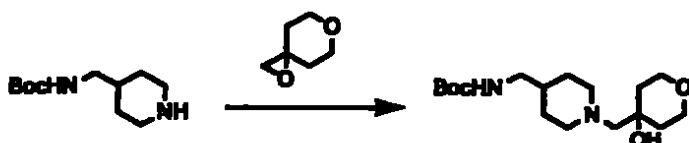
spectrometer. NMR data was determined at 270 MHz (JEOL JNM-LA 270 spectrometer) or 300 MHz (JEOL JNM-LA300) using deuterated chloroform (99.8% D) or dimethylsulfoxide (99.9% D) as solvent unless indicated otherwise, relative to tetramethylsilane (TMS) as internal standard in parts per million (ppm); conventional abbreviations used are: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br. = broad, etc. IR spectra were measured by a Shimadzu infrared spectrometer (IR-470). Optical rotations were measured using a JASCO DIP-370 Digital Polarimeter (Japan Spectroscopic CO, Ltd.). PXRD pattern was determined using a Rigaku RINT-TTR powder X-ray diffractometer fitted with an automatic sample changer, a 2 theta-goniometer, beam divergence slits, a secondary monochromator and a scintillation counter. The sample was prepared for analysis by packing the powder on to an aluminum sample holder. The specimen was rotated by 60.00rpm and scanned by 4°/min. Chemical symbols have their usual meanings; b.p. (boiling point), m.p. (melting point), l (liter(s)), ml (milliliter(s)), g (gram(s)), mg(milligram(s)), mol (moles), mmol (millimoles), eq. (equivalent(s)).

EXAMPLE 1:

N-(1-[(4-Hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride



Step 1. *tert*-Butyl (1-[(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)carbamate



To a stirred solution of *tert*-butyl (piperidin-4-yl)methyl)carbamate (22.3 g, 104 mmol) in methanol was added 1,6-dioxaspiro[2.5]octane (14.2 g, 124 mmol, Satyamurthy, Nagichettiar et al., *Phosphorus Sulfur*, 1984, 19, 113) at ambient temperature.

Then, the mixture was heated at 60°C for 4h. The volatile components were

removed by evaporation and the resulting viscous oil was precipitated with a mixture of hexane and diethylether. The precipitate was collected by filtration and recrystallized with a mixture of hexane and 2-propanol to give title compound 14.2 g (42%) as a colorless powder.

5 MS (ESI) m/z : 329 ($M+H^+$).

m.p.: 104°C.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.23-1.31 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.51-1.69 (8 H, m), 2.27-2.38 (4 H, m), 2.83-2.88 (2 H, m), 3.00 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 3.70-3.85 (4 H, m).

Anal. Calcd. for $C_{17}H_{32}N_2O_4$: C, 62.17; H, 9.82; N, 8.53. Found: C, 62.07; H, 9.92; N,

10 8.58.

Step 2. 4-((4-(Aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol

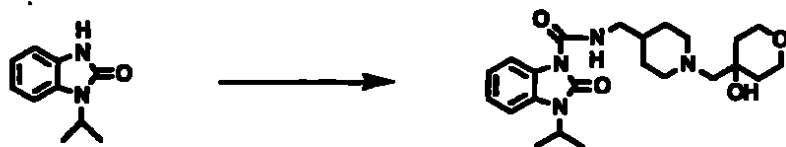


To a solution of *tert*-butyl ((1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)carbamate (50.28 g, 153 mmol) in methanol was
 15 added 4N HCl in dioxane (200 mL, 800 mmol) at room temperature. After 4h, the volatile materials were removed by evaporation. The resulting amorphous was precipitated with diethyl ether/methanol (5:1). The precipitate was collected and added to the ice cooled 6N NaOH aq. (200 mL) gradually. The mixture was extracted with dichloromethane/methanol (10:1) for 4 times. The combined organic phase was
 20 washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated to give 24.90 g (99%) of the title compound as pale brown amorphous.

MS (ESI) m/z : 229 ($M+H^+$).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.19-1.28 (2 H, m), 1.44-1.63 (8 H, m), 1.65-1.71 (2 H, m), 2.32 (2 H, s), 2.35 (2 H, t, $J=11.0$ Hz), 2.57 (2 H, d, $J=5.7$ Hz), 2.85-2.90 (2 H, m), 3.70-
 25 3.81 (4 H, m).

Step 3. *N*-((1-[(4-Hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide



To a stirred mixture of 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (*J. Med. Chem.* 1999, 42, 2870-2880) (23.0 g, 130 mmol) and triethylamine (54.6 mL, 392 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL) was added triphosgen (38.8 g, 130 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) gradually at room temperature. Then, the mixture was

5 heated at 80°C for 4h. After cooling, a solution of 4-[[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-ol (step 2 of Example 1) (24.9 g, 109 mmol) and triethylamine (45 mL, 109 mmol) in tetrahydrofuran (500 mL) was added to the mixture. Then, the mixture was heated at 80°C for 6h. After cooling, sat. NaHCO₃ aq was added to the mixture. The mixture was extracted with ethyl acetate (500 mLx4).

10 The extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was chromatographed on a column of aminopropyl-silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (3:1) to give 31.3 g (67%) of the title compound as a white solid.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.80 (1 H, br t, *J* = 6.0 Hz), 8.06 (1 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.19 (1 H, dt, *J* = 1.5, 7.7 Hz), 7.12 (1 H, dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz), 4.64 (1 H, septet, *J* = 7.0 Hz),

15 4.08 (1 H, br s), 3.68-3.44 (4 H, m), 3.19 (2 H, t, *J* = 6.0 Hz), 2.89 (2 H, m), 2.20 (2 H, br s), 2.09 (2 H, m), 1.68-1.10 (9 H, m), 1.47 (6 H, d, *J* = 7.0 Hz).

MS (ESI) *m/z*: 431 (*M*+H⁺).

Anal. Calcd. for C₂₃H₃₄N₄O₄: C, 64.16; H, 7.96; N, 13.01. Found: C, 64.13; H, 7.97; N, 12.99.

20 Step 4. *N*-{(1-[(4-Hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride

To a stirred solution of *N*-{(1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide (27.0 g, 62 mmol) in methanol (150 mL) was added 10% HCl-

25 methanol (100 mL) at ambient temperature. After 30min, the volatile materials were removed by evaporation. The resulting amorphous was precipitated by ethanol/diethylether. The precipitate was recrystallized from ethanol/diethylether (1:1) to give 26.5 g (90 %) of title compound as a colorless powder.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.49 (6 H, d, *J*=6.9 Hz), 1.50-1.70 (4 H, m), 1.76-1.91 (5 H, m), 3.00-3.12 (3 H, m), 3.15-3.45 (3 H, m), 3.60-3.70 (6 H, m), 4.61-4.69 (1 H, m),

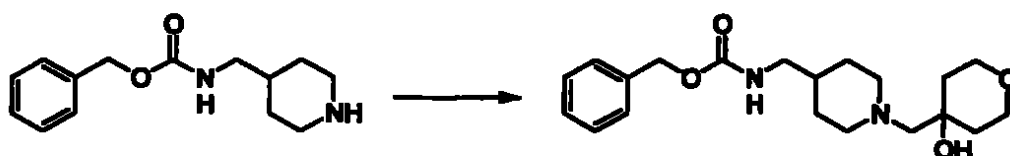
30 5.46-5.49 (1 H, m), 7.13 (1 H, t, *J*=7.8 Hz) 7.20 (1 H, t, *J*=7.8 Hz), 7.42 (1 H, d, *J*=7.9 Hz), 8.07 (1 H, d, *J*=8.0 Hz), 8.86 (1 H, m), 9.61-9.81 (1 H, m)

MS (ESI) m/z : 431 ($M+H^+$).

Anal. Calcd. for $C_{23}H_{35}N_4O_4Cl$: C, 59.15; H, 7.55; N, 2.00. Found: C, 58.81; H, 7.57; N, 11.85.

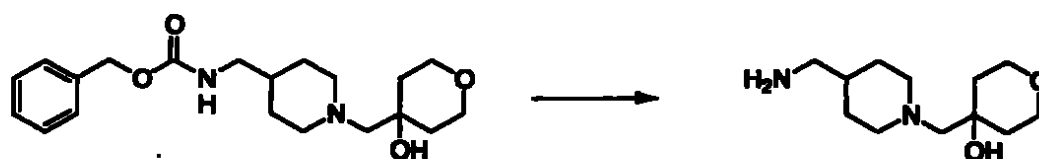
Alternative route to synthesize 4-{{[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol} is described below.

Step 1. Benzyl ({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}carbamate



A mixture of benzyl (piperidin-4-ylmethyl)carbamate (7.77 g, 31.3 mmol, Bose, D. Subhas et al., *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6903) and 1,6-dioxaspiro[2.5]octane (4.29 g, 37.6 mmol, Satyamurthy, Nagichettiar et al., *Phosphorus Sulfur*, 1984, **19**, 113) in methanol (93 mL) was stirred at room temperature for 20 h. Then the mixture was refluxed for 8 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with methanol/dichloromethane (1:20) to give 5.60 g (49%) of the title compound as a colorless oil.

Step 2. 4-{{[4-(Aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol}



A mixture of benzyl ({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}carbamate (5.60 g, 15.5 mmol, step1) and palladium on activated carbon (10 wt.%, 1.20 g) in methanol (250 mL) was hydrogenated at room temperature for 20 h. Then, the mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 3.30 g (94%) of the title compound as slightly yellow oil.

Following is an another route to synthesize 4-{{[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol}.

Step 1. 1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidine-4-carboxamide

The mixture of trimethylsulfoxonium iodide (0.791 g, 3.52 mmol) and 2N-NaOH aq (1.76 mL, 3.52 mmol) in acetonitrile (1.62 mL) was stirred at 50 °C for 30 min. Then to the mixture was added tetrahydro-4H-pyran-4-one (0.324 g, 3.20 mmol) and the resulting mixture was stirred at 50°C for 3 h. Sat. NaCl aq. (10 mL) was added to the reaction mixture at room temperature and organic layer was extracted with CH₂Cl₂ (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated.

After removal of the solvent, MeOH (1.62 mL) and isonipecotamide (0.381 g, 2.88 mmol) were added to the residue, the mixture was stirred at 75°C for 14 h under N₂.

The reaction mixture was concentrated and the residue was recrystallized from MeOH-acetonitrile to give 0.484 g (2.00 mmol) of title compound as a white solid.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.19 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 3.70-3.50 (m, 4 H), 2.95-2.85 (m, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 2.15-1.85 (m, 3 H), 1.65-1.50 (m, 6 H), 1.40-1.25 (m, 2 H).

Step 2. 4-[[4-(Aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-ol tosylate

To a stirred suspension of NaBH₄ (0.505 g, 13.2 g) in triethylene glycol dimethyl ether (12.8 mL) was added the solution 1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidine-4-carboxamide (0.640 g, 2.64 mmol) and AcOH (0.765 mL, 13.2 mmol) in triethylene glycol dimethyl ether (3.2 mL) dropwise at 80°C under N₂.

The reaction mixture was quenched with 2N-HCl aq until pH value was < 3, then the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. To the mixture CH₂Cl₂ (30 mL) and 2N-NaOH aq. was added until pH value of aqueous layer was > 10. Organic layer was extracted with CH₂Cl₂ for three times, and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated.

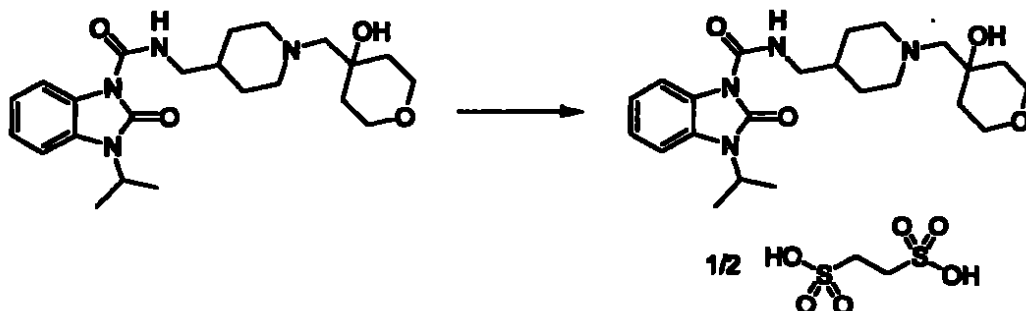
To the residual solution (title compound in triethylene glycol dimethyl ether) the solution of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (0.408 g, 2.11 mmol) in MeOH (1.28 mL) was added at 60°C, then the mixture was cooled to room temperature. Appeared solids were collected by suction and wash with hexane to give title compound (0.340 g, 0.849 mmol) as a white solid

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61 (br s, 2 H), 7.55-7.40 (m, 2 H), 7.15 -7.05 (m, 2 H), 4.11 (br s, 1 H), 3.70-3.45 (m, 4 H), 2.95-2.85 (m, 2 H), 2.68 (d, J = 7.0, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.22 (s, 2 H), 2.07 (t, J = 11.0, 2 H), 1.65-1.45 (m, 4 H), 1.55-1.35 (m, 1

H), 1.40-1.25 (m, 2 H), 1.30-1.10 (m, 2 H).

EXAMPLE 2.

N-(1-[(4-Hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide hemiedisulfate



To a stirred solution of *N*-(1-[(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide 1.51 g (3.51 mmol) in ethyl acetate (10 mL) and methanol (10 mL) was added a solution of 1,2-ethanedithiolic acid dihydrate 397 mg (1.75 mmol) in methanol (5.0 mL) and the resulting suspension was stirred for 5 h at room temperature. The mixture was filtered and the first crop was dried under vacuum for 5 h at 100 °C to give 1.78 g of crude product. 1.61 g of the crude product was dissolved in methanol (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) was added to the solution. The resulting suspension was stirred for 2 h at room temperature. The mixture was filtered and the crop was dried under vacuum for 4 h at 100 °C to give the titled compound 1.13 g (61%) as colorless crystals.

MS (ESI) *m/z*: 431 (*M*+*H*)⁺.

m.p.: 233 °C.

IR (KBr) *v*: 2866, 1738, 1683, 1558, 1373, 1217, 1028, 756 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.96 (0.25 H, br s), 8.85 (1 H, br t, *J* = 6.0 Hz), 8.61 (0.75 H, br s), 8.06 (1 H, m), 7.43 (1 H, m), 7.21 (1 H, dt, *J* = 1.3, 7.7 Hz), 7.13 (1 H, dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz), 5.26 (1 H, br s), 4.65 (1 H, septet, *J* = 7.0 Hz), 3.74-2.92 (12 H, m), 2.64 (2 H, s), 2.00-1.35 (9 H, m), 1.47 (6 H, d, *J* = 7.0 Hz).

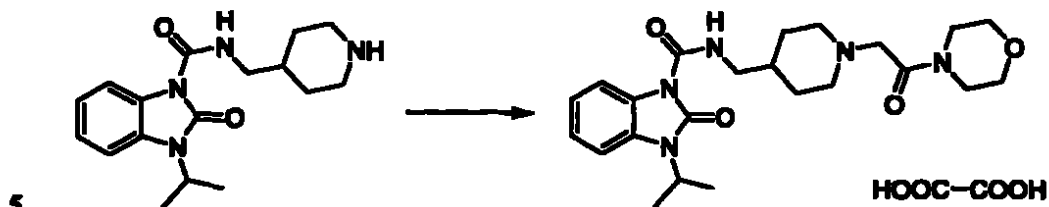
Anal. calcd. for C₂₃H₃₄N₄O₄ • 0.5 C₂H₆O₆S₂: C, 54.84; H, 7.09; N, 10.66; S, 6.10.

Found: C, 54.50; H, 7.24; N, 10.60; S, 6.08.

PXRD pattern angle (2-Theta°): 10.2, 11.9, 16.3, 17.3, 17.6, 21.8, 24.2.

EXAMPLE 3.

3-Isopropyl-N-[[1-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)piperidin-4-yl]methyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide monooxalate



The titled compound was prepared with the similar method shown in the Step 3 of Preparation 1 by using 4-(chloroacetyl)morpholine (B. G. Hazra; V. S. Pore; S. P. Maybhat, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1989, 21, 355-8).

MS (ESI) m/z : 440 ($M+H$)⁺.

10 m.p.: 194.2 °C.

IR (KBr) ν : 3443, 2934, 1765, 1728, 1686, 1659, 1612, 1551 cm^{-1} .

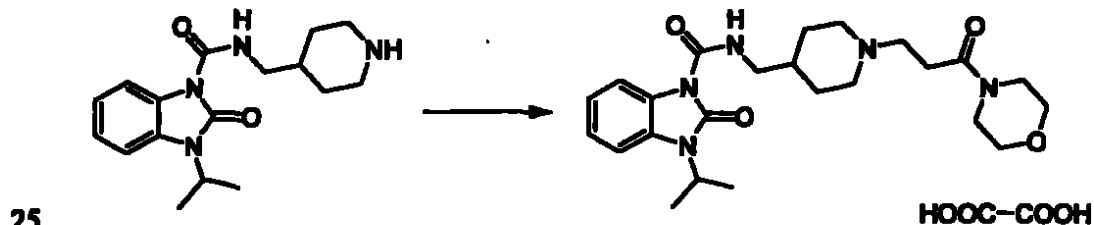
¹H-NMR (CDCl_3) (free base) δ : 9.00-8.88 (1H, m), 8.30-8.22 (1H, m), 7.23-7.12 (3H, m), 4.78-4.62 (1H, m), 3.66 (4H, s), 3.70-3.58 (4H, m), 3.32 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.15 (2H, s), 2.94-2.84 (2H, m), 2.14-2.01 (2H, m), 1.86-1.23 (5H, m), 1.56 (6H, d, $J=7.0$ Hz).

¹H-NMR ($\text{DMSO}-d_6$) (salt form) δ : 8.92-8.80 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.26-7.06 (2H, m), 4.76-4.56 (1H, m), 4.10-2.60 (18H, m), 1.90-1.40 (3H, m), 1.49 (6H, d, $J=6.9$ Hz).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_8$: C, 56.27; H, 6.61; N, 13.13. Found: C, 56.25; H, 6.82; N, 12.98.

EXAMPLE 4.

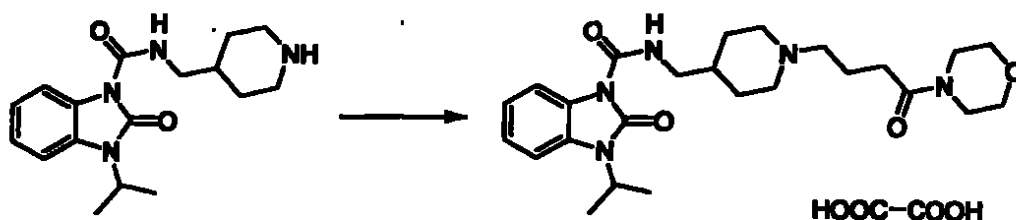
3-Isopropyl-N-[[1-(3-morpholin-4-yl-3-oxopropyl)piperidin-4-yl]methyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide monooxalate



- A mixture of 3-isopropyl-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide (150 mg, 0.474 mmol) and 4-(3-chloro-propanoyl)-morpholine (G. Mattalia,; C. Serafini; U. Bucciarelli, *Farmaco, Ed. Sci.*, 1976, 31, 457-67) (300 mg, 1.185 mmol) in 4.7 ml *N,N*-dimethylformamide was added
- 5 triethylamine (0.23 ml, 1.659 mmol) and sodium iodide (178 ml, 1.185 mmol). The reaction mixture was stirred at 90 °C for 6 days. The reaction mixture was then concentrated by evaporation. The residue was diluted aqueous NaHCO₃ 10 ml, extracted with dichloromethane 30 ml for three times. The combined extract was dried over MgSO₄ and concentrated. Preparative TLC (eluent:
- 10 CH₂Cl₂/methanol=10/1) afforded a brown amorphous oil 130 mg (60%). The amorphous (130 mg) was dissolved in 3 ml methanol and acidified with a solution of 24 mg oxalic acid in 2 ml MeOH. The mixture was concentrated. Crystallization of the resulting residue with AcOEt-EtOH afforded a white amorphous 107 mg as the titled compound.
- 15 MS (ESI) *m/z*: 458 (M+H)⁺.
 IR (KBr) ν : 3443, 2941, 1732, 1697, 1686, 1647, 1638, 1558 cm⁻¹.
¹H-NMR (CDCl₃) (free base) δ : 9.06-8.94 (1H, br) 8.24-8.19 (1H, m), 7.26-7.10 (3H, m), 4.76-4.64 (1H, m), 3.75-2.80 (10H, m), 2.60-1.30 (13H, m), 1.56 (6H, d, *J*=7.0 Hz).
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) (salt form) δ : 9.10-9.00 (1H, m) 8.27-8.17 (1H, m), 7.33-7.12 (3H, m), 4.87-4.62 (1H, m), 3.78-2.65 (16H, m), 2.20-1.60 (7H, m), 1.56 (6H, d, *J*=6.9 Hz).
 Anal. Calcd. for C₂₆H₃₇N₅O₈·0.9C₂H₂O₄·1.3H₂O: C, 51.21; H, 6.40; N, 10.74.
 Found: C, 50.90; H, 6.26; N, 11.13.

25 EXAMPLE 5.

3-Isopropyl-*N*-{[1-(4-morpholin-4-yl)-4-oxobutyl]piperidin-4-yl}methyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide monooxalate



The tilted compound was prepared with the similar method shown in the example 4 by using 4-(4-chloro-butyryl)-morpholine (Schlesinger, Prill; B. G. Hazra; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 6123-6124).

MS (ESI) m/z : 472 (M+H)⁺.

5 IR (KBr) ν : 3443, 1728, 1686, 1647-1616, 1551 cm⁻¹.

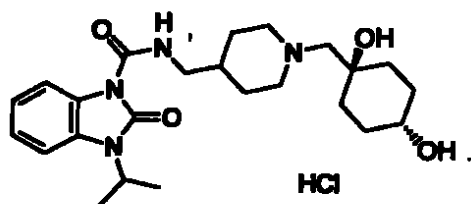
¹H-NMR (CDCl₃) (free base) δ : 9.02-8.88 (1H, m) 8.31-8.20 (1H, m), 7.22-7.04 (3H, m), 4.80-4.60 (1H, m), 3.66-3.56 (8H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 3.00-2.88 (2H, m), 2.50-2.30 (6H, m), 2.00-1.20 (7H, m), 1.57 (6H, d, $J=7.1$ Hz).

¹H-NMR (DMSO-d₆) (salt form) δ : 8.93-8.79 (1H, m) 8.07 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.27-7.08 (2H, m), 4.75-4.58 (1H, m), 4.47-2.30 (18H, m), 1.90-0.90 (7H, m), 1.49 (6H, d, $J=6.9$ Hz).

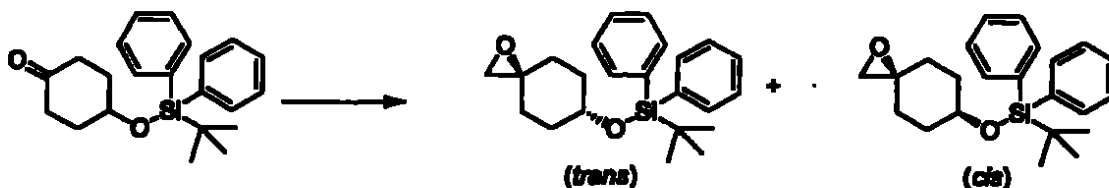
Anal. Calcd. for C₂₇H₃₃N₃O₄: C, 57.74; H, 7.00; N, 12.47. Found: C, 57.52; H, 7.03; N, 12.32.

15 EXAMPLE 6.

N-({1-[(*trans*-1,4-Dihydroxyhexyl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride



Step 1. *tert*-Butyl(1-oxaspiro[2.5]oct-6-yloxy)diphenylsilane



20 To a stirred suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 441 mg, 11.0 mmol) in DMSO (7 ml) was added trimethylsulfoxonium iodide (2.53 g, 11.5 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 30min. To this mixture was added a solution of 4-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]cyclohexanone (Okamura, William H. et al., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 600-610, 3.53 g, 10.0 mmol) in

25 DMSO (35 ml) dropwise at room temperature, the mixture was stirred at room

temperature for 2 h. Then the mixture was diluted with water (600 ml), and extracted with diethylether (200 ml x 4). The combined organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with *n*-hexane/ethyl acetate (1:10), and then purified with PTLC eluting with *n*-hexane/ethyl acetate (1:15) to give 459 mg (13%, *trans*) and 390 mg (11%, *cis*) of the title compound as colorless oil respectively.

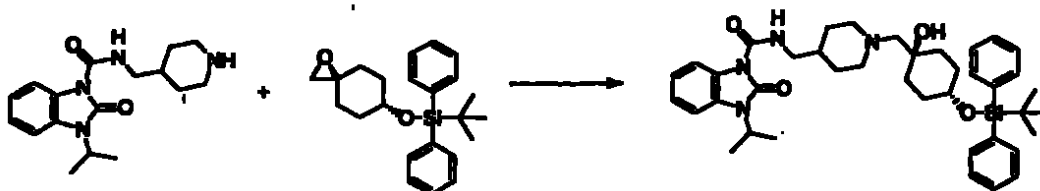
(*trans*)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.70-7.66 (4 H, m), 7.46-7.35 (6 H, m), 4.03-3.97 (1 H, m), 2.63 (2 H, s), 2.07-1.63 (8 H, m), 1.08 (9 H, s).

10 (*cis*)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.70-7.65 (4 H, m), 7.46-7.35 (6 H, m), 3.97-3.83 (1 H, m), 2.58 (2 H, s), 1.83-1.37 (8 H, m), 1.07 (9 H, s).

Step 2. *N*-{[1-((*trans*-4-[(*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)-1-hydroxycyclohexyl)methyl)piperidin-4-yl]methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide.



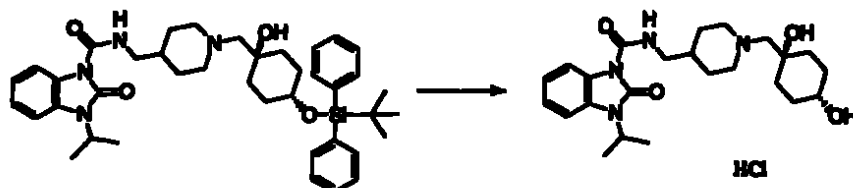
A mixture of *tert*-butyl[(3*R*,6*R*)-1-oxaspiro[2.5]oct-6-yl]oxydiphenylsilane (Step 1, *trans*-isomer, 283.0 mg, 0.772 mmol) and 3-isopropyl-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide (Preparation 1, step 2, 2.48 g, 0.0194 mol) in MeOH (4 ml) was heated at 50°C with stirring for 2 days. After cooling, the reaction mixture was evaporated to remove the solvent, and residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with ethyl acetate/*n*-hexane (1:10) then methanol/dichloromethane (1:20) to give 308.1 mg (58 %) of the title compound as a colorless syrup.

25 MS (ESI) *m/z*: 683 (*M*+*H*)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1 H, m), 8.32-8.23 (1 H, m), 7.72-7.60 (4 H, m), 7.46-7.32 (6 H, m), 7.22-7.10 (3 H, m), 4.80-4.62 (1 H, m), 3.96 (1 H, m), 3.31 (2 H, t, *J*=6.26 Hz), 2.92 (2 H, d, *J*=10.88 Hz), 2.45-2.29 (4 H, m), 1.85-1.65 (6 H, m), 1.65-1.43 (9 H, m, including 6 H, d, *J*=7.09 Hz at 1.56 ppm), 1.43-1.25 (4 H, m), 1.06 (9 H,

s).

step 3. *N*-([1-[(*trans*-1,4-Dihydroxycyclohexyl)methyl]piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride



- 5 A mixture of *tert*-butyl *N*-([1-[(*trans*-4-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-1-hydroxycyclohexyl)methyl]piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide (234 mg, 0.343mol) and HCl solution of MeOH (50ml) was stirred at room temperature for 4 h. Then the solvent was removed *in vacuo*. The residue was basified with saturated aqueous NaHCO₃ (30ml), extracted with CH₂Cl₂ (30 ml × 3 times) and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent gave a residue, which was chromatographed on a column of NH-silica gel eluting with ethyl acetate /*n*-hexane (1:1-2:1) to give 140.1 mg (92%) of the title compound as a colorless syrup.

MS (ESI) *m/z*: 445 (M+H)⁺.

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1 H, br t, J=5.87 Hz), 8.32-8.20 (1 H, m), 7.25-7.03 (3 H, m), 4.80-4.62 (1 H, m), 3.94 (1 H, m), 3.31 (2 H, t, J=6.10 Hz), 2.89 (2 H, br d, J=11.53 Hz), 2.36 (2 H, s), 2.34 (2 H, t, J=11.86 Hz), 2.00-1.85 (2 H, m), 1.82-1.25 (18 H, m, including 6 H, d, J=7.09 Hz at 1.56 ppm).

- 140.1 mg of this syrup was dissolved in HCl solution in MeOH (4 ml), concentrated, and dried *in vacuo* at 50°C for 5h to give 139.2 mg of title compound as a yellow amorphous solid.

MS (ESI) *m/z*: 445 (M+H)⁺.

- ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 9.35-8.75 (1H, m), 8.86 (1 H, t, J=6.59 Hz), 8.07 (1 H, d, J=7.74 Hz), 7.44 (1 H, d, J=7.58 Hz), 7.22 (1 H, dt, J=1.15 Hz, 7.42 Hz), 7.14 (1 H, dt, J=1.32 Hz, 7.74 Hz), 5.04 (1 H, br s), 4.75-4.45 (1 H, m), 3.70 (1 H, br s), 3.59 (2 H, d, J=11.70 Hz), 3.50-2.90 (8 H, m), 1.90-1.57 (8 H, m), 1.57-1.30 (10 H, m, including 6 H, d, J=6.92 Hz at 1.49 ppm)

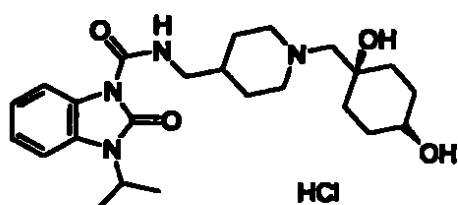
IR(KBr): 3285, 2936, 2677, 1728, 1686, 1611, 1549, 1481, 1375, 1298, 1204, 1157, 1101, 1018, 762 cm⁻¹

Anal. Calcd for $C_{24}H_{36}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: C, 57.76; H, 7.88; N, 11.23. Found: C, 57.54; H, 7.90; N, 11.21.

PXRD pattern angle (2-Theta°): 8.3, 14.5, 17.7, 18.3, 19.1, 26.4, 27.5.

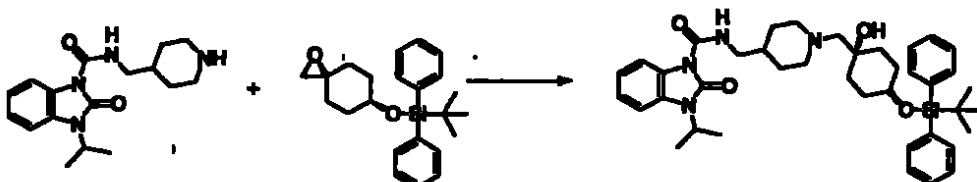
5 EXAMPLE 7.

N-({1-[(*cis*-1,4-Dihydroxycyclohexyl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride



Step 1. *N*-[1-[(*cis*-4-[(*tert*-Butyl(diphenyl)silyloxy)-1-

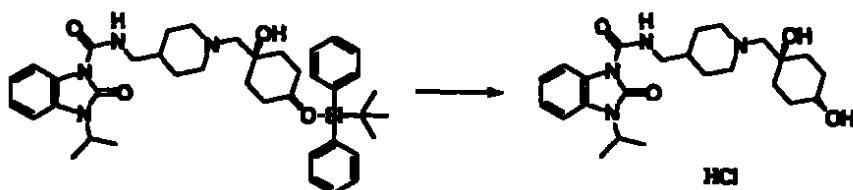
10 hydroxycyclohexyl)methyl]piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide.



The title compound was prepared according to the procedure described of Step
2 in the Example 6 using *tert*-butyl[(3*S*,6*S*)-1-oxaspiro[2.5]oct-6-
15 yloxy]diphenylsilane (Example 6, Step 1, *cis*-isomer, 311.0 mg, 0.848 mmol) instead
of *tert*-butyl[(3*R*,6*R*)-1-oxaspiro[2.5]oct-6-yloxy]diphenylsilane.
MS (ESI) *m/z*: 683 (*M*+*H*)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.91 (1 H, t, *J*=5.87 Hz), 8.30-8.22 (1 H, m), 7.72-7.63 (4 H, m),
7.45-7.30 (6 H, m), 7.20-7.10 (3 H, m), 4.80-4.63 (1 H, m), 3.59 (1 H, m), 3.29 (2 H, t,
20 *J*=6.24 Hz), 2.83 (2 H, d, *J*=11.74 Hz), 2.26 (2 H, t, *J*=11.55 Hz), 2.18 (2 H, s), 1.85-
1.65 (4 H, m), 1.65-1.50 (11 H, m, including 6 H, d, *J*=7.15 Hz at 1.56 ppm), 1.40-
1.30 (2 H, m), 1.15-1.00 (11 H, m, including 9 H, s, 1.05 ppm).

step 2. *N*-[1-[(*cis*-1,4-Dihydroxycyclohexyl)methyl]piperidin-4-yl)methyl]-3-
isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride



The title compound was prepared according to the procedure described of Step 3 in the Example 6 using *N*-([1-((*cis*-4-[(*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy)-1-hydroxycyclohexyl)methyl)piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide (295.0 mg, 0.432 mmol) instead of *N*-([1-((*trans*-4-[diphenyl(trimethylsilyl)methoxy]-1-hydroxycyclohexyl)methyl)piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide. MS (ESI) *m/z*: 445 (*M*+*H*)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1 H, br t, *J*=5.60 Hz), 8.31-8.22 (1 H, m), 7.25-7.10 (3 H, m), 4.80-4.62 (1 H, m), 3.63-3.49 (1 H, m), 3.31 (2 H, t, *J*=6.10 Hz), 2.89 (2 H, br d, *J*=11.54 Hz), 2.33 (2 H, dt, *J*=1.81 Hz, 11.70 Hz), 1.85-1.60 (16 H, m, including 6 H, d, *J*=7.09 Hz at 1.57 ppm), 1.45-1.18 (4 H, m).

165.7 mg of this syrup was dissolved in HCl solution in MeOH (4 ml), concentrated, and dried *in vacuo* at 50°C for 5h to give 164.7 mg of title compound as a yellow amorphous solid.

MS (ESI) *m/z*: 445 (*M*+*H*)⁺.

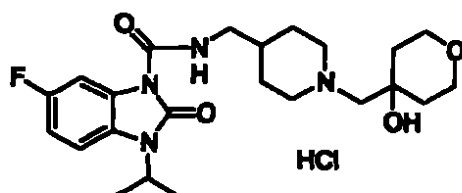
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 9.30-8.90 (1H, m), 8.86 (1 H, t, *J*=5.93 Hz), 8.07 (1 H, d, *J*=7.58 Hz), 7.44 (1 H, d, *J*=7.58 Hz), 7.22 (1 H, dt, *J*=1.48 Hz, 7.75 Hz), 7.15 (1 H, dt, *J*=1.15 Hz, 7.74 Hz), 4.75-4.58 (1 H, m), 3.70-2.90 (11 H, m), 1.90-1.67 (6 H, m), 1.67-1.20 (12 H, m, including 6 H, d, *J*=6.92 Hz at 1.49 ppm).

IR(KBr): 3294, 2936, 2673, 1728, 1686, 1611, 1545, 1479, 1375, 1298, 1203, 1158, 1134, 1101, 1051, 762 cm⁻¹

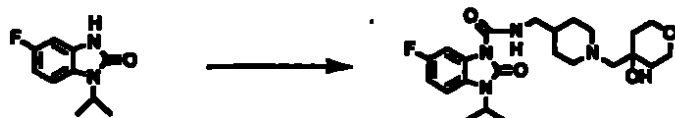
Anal. Calcd for C₂₄H₃₆N₄O₄·HCl·5H₂O: C, 54.79; H, 8.05; N, 10.65. Found: C, 54.75; H, 7.88; N, 10.56.

EXAMPLE 8:

6-Fluoro-*N*-([1-[(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride



Step 1. 6-Fluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide



- 5 The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 1 from 5-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (L Tapia et al., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2880.) and 4-[[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-ol (step 2 of Example 1).

MS (ESI) m/z : 449 ($M+H^+$).

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.70 (8 H, m), 1.55 (6 H, d, $J=7.0$ Hz), 1.74 (2 H, brd, 12.8 Hz), 2.31 (2 H, s), 2.35 (2 H, brt, $J=11.9$ Hz), 2.88 (2 H, brd, $J=11.7$ Hz), 3.30 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 3.70-3.85 (4 H, m), 4.62-4.75 (1 H, m), 6.90 (1 H, td, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.02-7.07 (1 H, m), 8.05 (1H, dd, $J=9.5, 2.6$ Hz), 8.85-8.92 (1 H, m).

Step 2. 6-Fluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride

- 15 The title compound was prepared according to the procedure described in Step 4 of Example 1 from 6-fluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide (step 1 of Example 8).

MS (ESI) m/z : 449 ($M+H^+$).

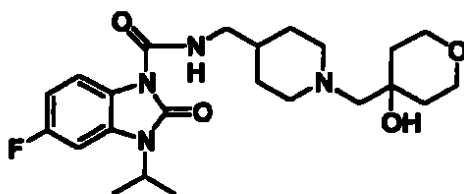
- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.46 (6 H, d, $J=6.9$ Hz), 1.55-1.65 (4 H, m), 1.70-1.91 (4 H, m), 2.90-3.28 (8 H, m), 3.50-3.67 (6 H, m), 4.56-4.69 (1 H, m), 5.30-5.37 (1 H, m), 5.76 (1 H, s), 7.08 (1 H, td, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.44-7.49 (1 H, m), 7.85 (1H, dd, $J=9.5, 2.5$ Hz), 8.81-8.85 (1 H, m).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_4\text{Cl}$: C, 56.96; H, 7.07; N, 11.55. Found: C, 57.00; H, 7.20; N, 11.43.

PXRD pattern angle (2-Theta°): 10.0, 14.6, 16.2, 18.5, 23.2, 25.3, 27.3.

EXAMPLE 9:

5-fluoro-N-((1-((4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide



Step 1. (5-fluoro-2-nitrophenyl)isopropylamine

To a stirred mixture of 2,4-difluoro-1-nitrobenzene (4.77 g, 30 mmol) and K₂CO₃ (4.14 g, 30 mmol) in THF (30 mL) was added isopropyl amine (1.77 g, 30 mmol) in THF (10 mL) at 0°C. After being stirred for 13h, the insoluble materials were removed by pad of Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give title compound (5.25 g, 88%) as a pale yellow oil.

MS (ESI) m/z: 405 (M+H⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.21 (1 H, dd, J= 9.3, 6.0 Hz), 6.48 (1 H, dd, J= 11.7, 2.6 Hz), 6.39-6.29 (1 H, m), 3.81-3.66 (1 H, m), 1.33 (6 H, d, J=6.4 Hz)

Step 2. 6-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

A mixture of (5-fluoro-2-nitrophenyl)isopropylamine (Step 1 of Example 9, 5.85 g, 30 mmol) and 10% Pd-C (600 mg) in MeOH was stirred under atmosphere of hydrogen gas at room temperature for 12 h. The catalyst was filtered off on a pad of Celite, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. To the residue was added 1, 1'-carbonyldiimidazole (4.5 g, 28 mmol) and THF (100 mL) and then stirred at 100°C for 10h. After cooling, the volatile materials were removed under reduced pressure and the residue was partitioned between ethylacetate and H₂O. After extraction with ethylacetate (3 times), the combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to give 3.47 g (60%) of the title compound as a white solid.

MS (ESI) m/z: 195 (M+H⁺), 193 (M-H⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.06-6.99 (1 H, m), 6.90 (1 H, dd, J=9.2, 2.4 Hz), 6.82-6.72 (1 H,

m), 4.83–4.62 (1 H, m), 1.54 (6 H, d, $J=7.1$ Hz)

Step 3. 5-fluoro-N-({1-[4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl]methyl}piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

To a stirred mixture of 6-fluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (Step 2 of Example 9, 0.58 g, 3 mmol) and p-nitrophenylchloroformate (0.66 g, 3.3 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added triethylamine (1.25 mL, 9.0 mmol) at room temperature. After being stirred for 2h, a solution of 4-({4-(aminomethyl)piperidin-1-yl}methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-ol (Step 2 of Example 1, 0.75 g, 3.3 mmol) in dichloromethane (15 mL) was added to the mixture. After being stirred for 4h, the mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL). Then, the organic layer was washed with 0.5 N NaOH aq. (10 mL) for 5 times and brine, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was chromatographed on a column of aminopropyl-silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (3:1) to give 0.97 g (79 %) of the title compound as a white solid.

MS (ESI) m/z : 449 ($M+H^+$).

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.84–8.74 (1 H, m), 8.21–8.11 (2 H, m), 7.02–6.91 (2 H, m), 4.68–4.56 (1 H, m), 3.87–3.72 (4 H, m), 3.34–3.25 (2 H, m), 2.93–2.82 (2 H, m), 2.42–2.25 (4 H, m), 1.79–1.68 (2 H, m), 1.67–1.29 (13 H, m).

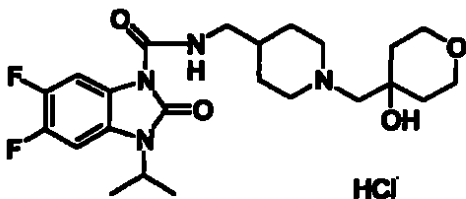
Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}$: C, 61.59; H, 7.42; N, 12.49. Found: C, 61.45; H, 7.33;

N, 12.40.

EXAMPLE 10:

5,6-difluoro-N-({1-[4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl]methyl}piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

hydrochloride



Step 1. 4,5-difluoro-N-isopropyl-2-nitroaniline

4,5-difluoro-2-nitroaniline (3.48 g, 20 mmol), 2,2-dimethoxypropane (11.9 mL, 100 mmol), and trifluoroacetic acid (1.6 mL, 21 mmol) were dissolved in toluene

(40 mL) and stirred at room temperature for 1 h. A boron-pyridine complex (2.12 mL, 21 mmol) was slowly added. The reaction mixture was stirred for 20 h. The solvent was evaporated in vacuo, and the residue was taken up into water and extracted with dichloromethane. The organic extract was dried (Na₂SO₄) and concentrated in vacuo.

- 5 The residue was chromatographed on a column of aminopropyl-silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (30:1) to give 2.42 g (56%) of the title compound as a bright orange solid.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.05 (1 H, dd, J=10.8, 8.6 Hz), 6.61 (1 H, dd, J=12.6, 6.8 Hz), 3.77-3.62 (1 H, m), 1.33 (6 H, d, J=6.2 Hz).

10 Step 2. 5,6-difluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

The title compound was prepared according to the procedure described in Step2 of Example 9 from 4,5-difluoro-N-isopropyl-2-nitroaniline (Step 1 of Example 10).

MS (ESI) m/z: 213 (M+H⁺), 211 (M+H⁺).

- 15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.00-6.89 (2 H, m), 4.76-4.57 (1 H, m), 3.86-3.69 (4 H, m), 3.31 (2 H, t, J=7.0 Hz), 2.95-2.82 (2 H, m), 2.35 (2 H, t, J=, 13.7 Hz), 2.31 (2 H, s), 1.67-1.25 (10 H, m), 1.55 (6 H, d, J=7.7 Hz).

Step 3. 5,6-difluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

- 20 The title compound was prepared according to the procedure described in Step3 of Example 9 from 5,6-difluoro-1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (Step 2 of Example 10) and 4-{{[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol}(Step 2 of Example 1).

MS (ESI) m/z: 467 (M+H⁺).

- 25 ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.88-8.78 (1 H, m), 8.25-8.15 (1 H, m), 6.94-6.79 (2 H, m), 4.73-4.57 (1 H, m), 3.86-3.69 (4 H, m), 3.31 (2 H, t, J=7.0 Hz), 2.95-2.82 (2 H, m), 2.35 (2 H, t, J=, 13.7 Hz), 2.31 (2 H, s), 1.67-1.25 (10 H, m), 1.55 (6 H, d, J=7.7 Hz).

Step 4. 5,6-difluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

30 hydrochloride

A mixture of 5,6-difluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-

1-carboxamide (Step 3 of Example 10, 113 mg, 0.242 mmol) and 10% HCl-methanol (5 mL) was stirred for 1h. Then, the volatile components were removed under reduced pressure and the residue was recrystallized from ethanol-diethyl ether to give 88 mg (72 %) of the title compound as a colorless powder.

5 MS (ESI) m/z : 467 ($M+H^+$).

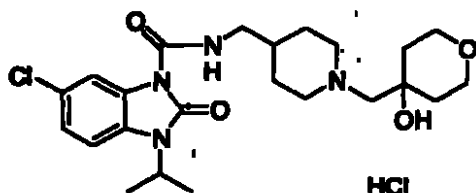
^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.82-8.71 (1 H, m), 8.08-7.93 (1 H, m), 7.78-7.67 (1 H, m), 5.35-5.26 (1 H, m), 4.69-4.52 (1 H, m), 3.70-3.51 (6 H, m), 3.41-2.91 (7 H, m), 1.94-1.53 (8 H, m), 1.45 (6 H, d, $J=7.0$ Hz).

Anal. calcd. for $C_{23}H_{33}N_4O_4F_2Cl \cdot 1H_2O$: C, 53.96; H, 6.69; N, 10.94. Found: C,

10 53.67; H, 6.64; N, 10.89.

EXAMPLE 11:

6-chloro-N-((1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide
 15 hydrochloride



Step 1. 6-chloro-N-((1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in Step
 20 3 of Example 9 from 5-chloro-1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (I. Tapia et al., *J. Med. Chem.*, 42, 2880 (1999)) and 4-[[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-ol (Step 2 of Example 1).

MS (ESI) m/z : 465 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.33-8.30 (1 H, m), 7.19-7.14 (1 H, m), 7.04-7.03 (1 H, m), 4.73-
 25 4.57 (1 H, m), 3.82-3.71 (4 H, m), 3.31 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 2.95-2.83 (2 H, m), 2.41-2.29 (4 H, m), 1.79-1.68 (2 H, m), 1.67-1.25 (8 H, m), 1.54 (6 H, d, $J=7.0$ Hz).

Step 2. 6-chloro-N-((1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide
hydrochloride

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 4 of Example 10 from 6-chloro-*N*-([1-[(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide (Step 1 of Example 11)

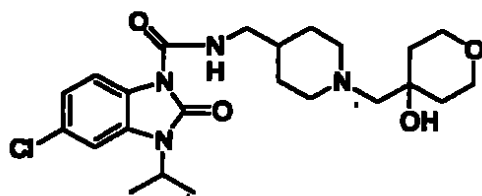
5 MS (ESI) *m/z*: 465 (*M*+*H*⁺).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.84-8.76 (1 H, m), 8.10-8.07 (1 H, m), 7.51-7.45 (1 H, m), 7.32-7.25 (1 H, m), 5.38-5.32 (1 H, m), 4.73-4.56 (1 H, m), 3.70-3.55 (6 H, m), 3.41-2.91 (7 H, m), 1.95-1.58 (8 H, m), 1.48 (6 H, d, *J*=7.7 Hz).

Anal. calcd. for C₂₃H₃₄N₄O₄Cl₂·0.5H₂O: C, 54.12; H, 6.91; N, 10.98. Found: C, 53.85; H, 6.90; N, 10.78.

EXAMPLE 12:

5-chloro-*N*-([1-[(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide



15

Step 1. 5-chloro-*N*-isopropyl-2-nitroaniline

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 1 of Example 10 from 5-chloro-2-nitroaniline.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.12 (1 H, d, *J*=9.2 Hz), 6.84 (1 H, d, *J*=2.0 Hz), 6.57 (1 H, dd, *J*=9.2, 2.0 Hz), 3.81-3.71 (1 H, m), 1.33 (6 H, d, *J*=6.2 Hz)

20

Step 2. 6-chloro-1-isopropyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

A mixture of 5-chloro-*N*-isopropyl-2-nitroaniline (Step 1 of Example 12, 0.76 g, 3.54 mmol), iron (0.99 g, 17.7 mmol) and ammonium chloride (0.38 g, 7.08 mmol) was suspended in ethanol (27 mL) and H₂O (9 mL). Then, the mixture was heated at 80°C for 3h. After cooling, the insoluble materials was filtered off on a pad of Celite, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. To the residue was added *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI, 0.57 g, 3.50 mmol) and THF (10 mL) and then stirred at 100°C for 10h. After cooling, the volatile materials were removed under reduced pressure and the residue was partitioned between ethylacetate and H₂O. After

25

extraction with ethylacetate (3 times), the combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to give 0.30 g (40%) of the title compound as a white solid.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.99-6.90 (2 H, m), 6.84-6.74 (1 H, m), 4.94-4.77 (1 H, m), 1.64 (6 H, d, $J=7.0$ Hz)

Step 3. 5-chloro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

- The title compound was prepared according to the procedure described in Step
10 3 of Example 9 from 6-chloro-1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (Step 2 of Example 12) and 4-{{[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol} (Step 2 of Example 1).

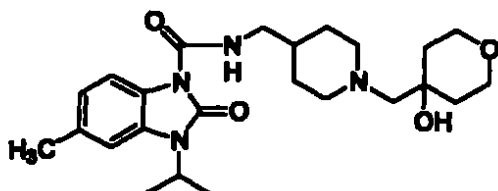
MS (ESI) m/z : 465 ($M+H^+$).

- ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.88-8.78 (1 H, m), 8.21-8.14 (1 H, m), 7.19-7.10 (2 H, m), 4.73-
15 4.56 (1 H, m), 3.87-3.69 (4 H, m), 3.30 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 2.94-2.84 (2 H, m), 2.41-2.27 (4 H, m), 1.79-1.68 (2 H, m), 1.67-1.25 (11 H, m).

Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$: C, 59.41; H, 7.15; N, 12.05. Found: C, 59.27; H, 7.10; N, 11.72.

20 EXAMPLE 13:

N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide



Step 1. N-isopropyl-5-methyl-2-nitroaniline

- 25 The title compound was prepared according to the procedure described in Step 1 of Example 9 from 2-fluoro-4-methyl-1-nitrobenzene.

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.12-8.01 (2 H, m), 6.63 (1 H, brs), 6.42 (1 H, d, $J=10.3$ Hz), 3.94-3.72 (1 H, m), 2.33 (3 H, s), 1.32 (6 H, d, $J=6.4$ Hz)

Step 2. 1-isopropyl-6-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 2 of Example 9 from *N*-isopropyl-5-methyl-2-nitroaniline (Step 1 of Example 13).
MS (ESI) *m/z*: 191 (*M*+*H*⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.04-6.93 (2 H, m), 6.90-6.80 (1 H, m), 4.82-4.63 (1 H, m), 2.40 (3 H, s), 1.55 (6 H, d, *J*=7.0 Hz).

Step 3. *N*-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 9 from 1-isopropyl-6-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (Step 2 of Example 13) and 4-{{[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol} (Step 2 of Example 1).

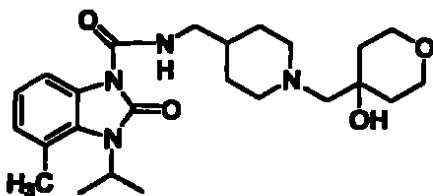
MS (ESI) *m/z*: 445 (*M*+*H*⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.97-8.84 (1 H, m), 8.10 (1 H, d, *J*=8.8 Hz), 7.01-6.93 (2 H, m), 4.76-4.58 (1 H, m), 3.85-3.69 (4 H, m), 3.30 (2 H, t, *J*=6.4 Hz), 2.94-2.82 (2 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.43-2.27 (4 H, m), 1.80-1.68 (2 H, m), 1.67-1.25 (11 H, m).

Anal. calcd. for C₂₄H₃₆N₄O₄: C, 64.84; H, 8.16; N, 12.60. Found: C, 64.78; H, 8.29; N, 12.58.

EXAMPLE 14:

N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide



Step 1. *N*-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 9 from 1-isopropyl-7-methyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (L. Tapia et al., *J. Med. Chem.*, 42, 2880 (1999)) and 4-{{[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl}tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol} (Step 2 of Example 1).

MS (ESI) *m/z*: 445 (*M*+*H*⁺).

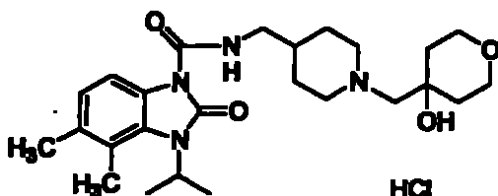
¹H NMR (CDCl₃): δ 9.11-8.97 (1 H, m), 8.17 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.10-6.88 (2 H, m), 4.99-4.82 (1 H, m), 3.91-3.69 (4 H, m), 3.29 (2 H, t, J=6.2 Hz), 2.94-2.82 (2 H, m), 2.59 (3 H, s), 2.43-2.27 (4 H, m), 1.84-1.19 (7 H, m), 1.62 (6 H, d, J=6.8 Hz).

Anal. calcd. for C₂₄H₃₆N₄O₄: C, 64.84; H, 8.16; N, 12.60. Found: C, 64.73; H, 8.35;

5 N, 12.56.

EXAMPLE 15:

N-(1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-4,5-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide
 10 hydrochloride



Step 1. *N*-isopropyl-2,3-dimethyl-6-nitroaniline

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 1 of Example 10 from 2,3-dimethyl-6-nitroaniline.

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.82 (1 H, d, J=8.6 Hz), 6.79 (1 H, d, J=8.4 Hz), 3.52-3.34 (1 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.24 (3 H, s), 1.11 (6 H, d, J=6.2 Hz)

Step 2. 1-isopropyl-6,7-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 2 of Example 9 from *N*-isopropyl-2,3-dimethyl-6-nitroaniline (Step 1 of Example
 20 15).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.11 (1 H, brs), 6.92-6.70 (1 H, m), 5.00-4.82 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.32 (3 H, s), 1.63 (6 H, d, J=7.0 Hz).

N-(1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-4,5-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

25 hydrochloride

To a stirred mixture of 1-isopropyl-6,7-dimethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (Step 2 of Example 15, 204 mg, 1 mmol) and *p*-nitrophenylchloroformate (220 mg, 1.1 mmol) in dichloromethane (7 mL) was added triethylamine (0.42 mL, 3.0 mmol) at room temperature. After being stirred for 2h, a

75

solution of 4-[[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-ol (Step 2 of Example 1, 230 mg, 1.0 mmol) in dichloromethane (3 mL) was added to the mixture. After being stirred for 4h, the mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL). Then, the organic layer was washed with 0.5 N NaOH aq. (5 mL) for 5 times
 5 and brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was filtered through pad of aminopropyl-silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (3:1) and the filtrate was concentrated. To the mixture was added 10% HCl-methanol (5 mL) was stirred for 1h. Then, the volatile components were removed under reduced pressure and the residue was recrystallized from ethanol-diethyl ether to give 100 mg (20 %) of the title
 10 compound as a colorless powder.

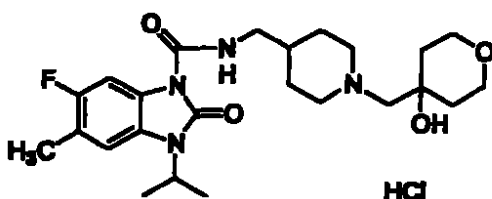
MS (ESI) *m/z*: 459 (M+H⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.96-8.87 (1 H, m), 7.84 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.95 (1 H, d, J=8.3 Hz), 5.34-5.21 (1 H, m), 5.01-4.86 (1 H, m), 3.69-3.53 (6 H, m), 3.41-2.91 (7 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 1.87-1.70 (3 H, m), 1.67-1.48 (5 H, m), 1.52 (6 H, d, J=6.6 Hz).
 15

Anal. calcd. for C₂₅H₃₉N₄O₄Cl·0.5H₂O: C, 59.57; H, 8.00; N, 11.12. Found: C, 59.53; H, 7.98; N, 11.10.

EXAMPLE 16:

20 6-fluoro-N-({1-[4-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}methyl)-3-isopropyl-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride



Step 1. 4-fluoro-N-isopropyl-5-methyl-2-nitroaniline

25 The title compound was prepared according to the procedure described in Step 1 of Example 9 from 1,4-difluoro-2-methyl-5-nitrobenzene (T. Timothy et al., *J. Med. Chem.*, 35, 2321 (1992)).

MS (ESI) *m/z*: 213 (M+H⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.82 (1 H, d, J=10.3 Hz), 6.64 (1 H, d, J=6.4 Hz), 3.88-3.67 (1 H,

m), 2.30 (3 H, s), 1.31 (6 H, d, J=6.4 Hz)

Step 2. 5-fluoro-1-isopropyl-6-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 2 of Example 9 from 4-fluoro-N-isopropyl-5-methyl-2-nitroaniline (Step 1 of Example 16).

MS (ESI) m/z: 209 (M+H⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.00-6.96 (1 H, m), 6.92-6.90 (1 H, m), 4.75-4.56 (1 H, m), 2.31 (3 H, s), 1.55 (6 H, d, J=7.0 Hz).

Step 3. 6-fluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 9 from 5-fluoro-1-isopropyl-6-methyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (Step 2 of Example 16) and 4-{{[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl}tetrahydro-2H-pyran-4-ol} (Step 2 of Example 1).

MS (ESI) m/z: 463 (M+H⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.92-8.83 (1 H, m), 7.96 (1 H, d, J=10.1 Hz), 6.91 (1 H, d, J=6.2 Hz), 4.75-4.56 (1 H, m), 3.85-3.70 (4 H, m), 3.30 (2 H, t, J=6.4 Hz), 2.94-2.82 (2 H, m), 2.42-2.29 (7 H, m), 1.84-1.19 (7 H, m), 1.55 (6 H, d, J=7.0 Hz).

Step 4. 6-fluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide hydrochloride

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 4 of Example 10 from 6-fluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide (Step 3 of Example 16)

MS (ESI) m/z: 463 (M+H⁺).

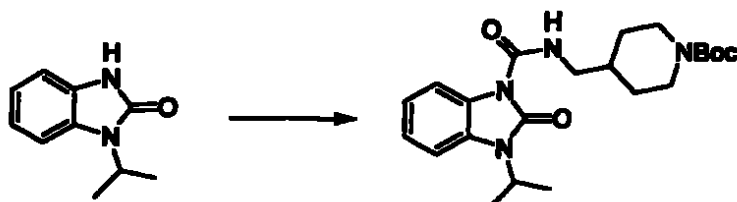
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.55-9.11 (1 H, m), 8.89-8.74 (1 H, m), 7.77 (1 H, d, J=10.4 Hz), 7.40 (1 H, d, J=6.6 Hz), 5.42-5.34 (1 H, m), 4.70-4.56 (1 H, m), 3.69-3.53 (6 H, m), 3.52-2.91 (7 H, m), 2.29 (3 H, s), 1.87-1.70 (3 H, m), 1.95-1.55 (8 H, m), 1.48 (6 H, d, J=6.8 Hz).

Anal. calcd. for C₂₄H₃₆N₄O₄·HCl: C, 57.76; H, 7.27; N, 11.23. Found: C, 57.47; H,

7.40; N, 11.05.

PREPARATION 1.

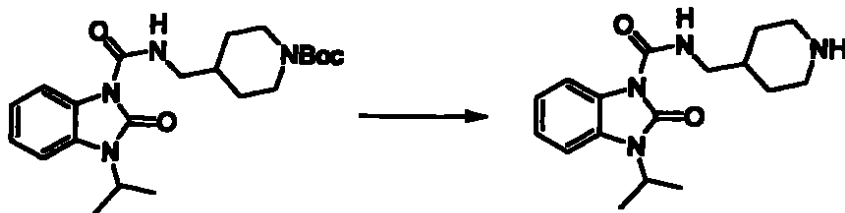
Step 1. *tert*-Butyl 4-((1-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl)piperidine-1-carboxylate



To a stirred solution of 1-isopropyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (*J. Med. Chem.* 1999, 42, 2870-2880) (3.00 g, 17.02 mmol) and triethylamine (7.12 ml, 51.06 mmol) in 70 ml tetrahydrofuran was added triphosgen (5.15 g, 17.02 mmol) in 14 ml tetrahydrofuran at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 19 hours. The mixture was then cooled to room temperature, *tert*-butyl 4-(aminomethyl)piperidine-1-carboxylate (*J. Prugh, L. A. Birchenough and M. S. Egbertson, Synth. Commun.*, 1992, 22, 2357-60) (3.28 g, 15.32 mmol) in 10 ml tetrahydrofuran was added. The reaction mixture was refluxed for another 24 hours. Then cooled and basified with aqueous saturated NaHCO₃ 50 ml, and extracted with ethyl acetate 100 ml for three times. The combined extract was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. Flash chromatography of the residue (eluent: hexane/ethyl acetate=5/1 to 1/2) afforded a colorless oil 3.99 g (62%) as the titled compound.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.04-8.88 (1 H, m), 8.83-8.20 (1H, m), 7.26-7.10 (3H, m), 4.80-4.60 (1H, m), 4.28-4.02 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.82-2.60 (2H, m), 1.94-1.10 (5H, m), 1.57 (6H, d, J=7.1 Hz), 1.45 (9H, s).

Step 2. 3-Isopropyl-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide

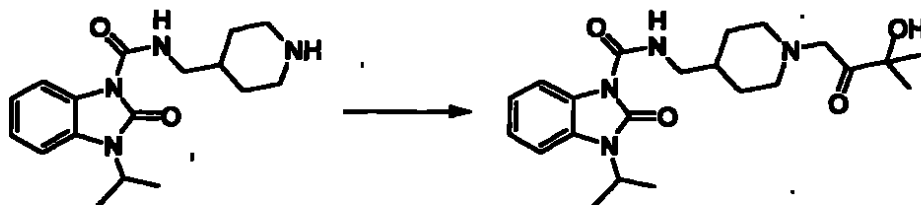


A solution of tert-butyl 4-(((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl)amino)methyl)piperidine-1-carboxylate (3.992 g, 9.58 mmol) in 50 ml 10% hydrochloric acid in methanol and 10 ml concentrated hydrochloric acid was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was then concentrated and basified with aqueous Na₂CO₃, extracted with CHCl₃ 100 ml for 3 times. The combined extract was dried and concentrated. Flash chromatography of the residue (NH-silica gel, eluent: CH₂Cl₂/methanol=100/1) afforded a colorless oil 2.272 g (75%) as the titled compound.

MS (ESI) m/z: 317 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.93 (1H, br), 8.32-8.22 (1H, m), 7.24-7.02 (3H, m), 4.80-4.61 (1H, m), 3.31 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.20-3.05 (2H, m), 2.79-2.54 (2H, m), 1.84-1.52 (3H, m), 1.57 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.36-1.13 (2H, m).

Step 3. N-[[1-(3-Hydroxy-3-methyl-2-oxobutyl)piperidin-4-yl]methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide, monooxalate salt



A mixture of 3-isopropyl-2-oxo-N-(piperidin-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide (250 mg, 0.790 mmol), 1-bromo-3-hydroxy-3-methylbutan-2-one (G. Bertram; A. Scherer; W. Steglich; W. Weber, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7955-7958) (181 mg, 1.343 mmol) and triethylamine (0.28 ml, 1.975 mmol) in 8 ml tetrahydrofuran was refluxed for 15 hours. Then cooled and diluted with 100 ml ethyl acetate and was washed with aqueous NaHCO₃ 20 ml, brine, dried over MgSO₄ and concentrated. Flash chromatography of the residue (eluent: CH₂Cl₂/methanol=100/1 to 30/1) afforded a colorless oil 202 mg (61%). The oil (202 mg) was dissolved in 3 ml methanol and acidified with a solution of 44 mg oxalic acid in 1 ml MeOH. The mixture was concentrated. Recrystallization of the resulting solid with EtOH-AcOEt afforded a white solid 246 mg as the titled compound.

MS (ESI) m/z: 417 (M+H)⁺.

m.p.: 140.5°C.

IR (KBr) ν : 3404, 3306, 2980, 2941, 1728, 1690, 1612, 1541 cm^{-1} .

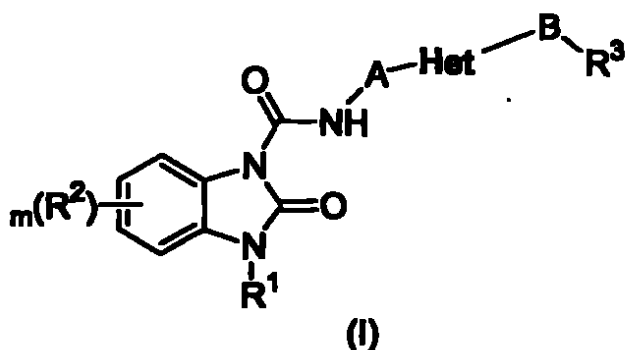
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (free base) δ : 8.90 (1H, br), 8.30-8.20 (1H, m), 7.24-7.10 (3H, m), 4.78-4.61 (1H, m), 3.37 (2H, s), 3.33 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.00-2.86 (2H, m), 2.22-2.06 (2H, m), 1.90-1.22 (5H, m), 1.57 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 1.35 (6H, s).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) (salt form) δ : 8.92-8.81 (1H, m), 8.07 (1H, dd, $J=7.7, 6.8$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.28-7.10 (2H, m), 4.74-4.60 (1H, m), 4.36 (2H, br), 4.00-2.70 (6H, m), 1.90-1.44 (5H, m), 1.49 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.24 (6H, s).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0.3\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54.88; H, 7.08; N, 10.41. Found: C, 55.26; H, 7.18; N, 10.07.

CLAIMS

1. A compound of the formula (I):



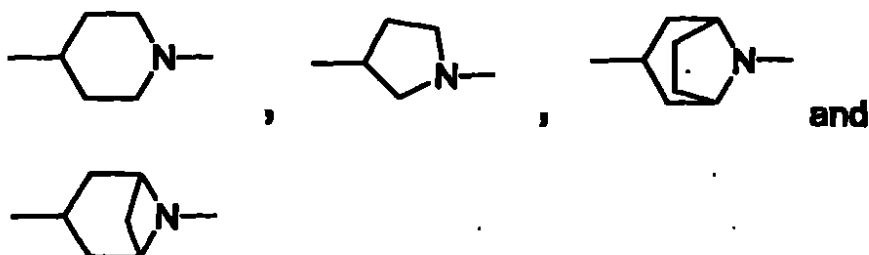
wherein

- 5 Het represents a heterocyclic group having one nitrogen atom, to which B binds directly, and from 4 to 7 carbon atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^1 ;
- A represents an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms;
- 10 B represents a covalent bond or an alkylene group having from 1 to 5 carbon atoms, and said alkylene group being unsubstituted or substituted by an oxo group when R^3 represents a heterocyclic group;
- R^1 represents an isopropyl group or a cyclopentyl group;
- R^2 independently represents a halogen atom or an alkyl group having from 1 to 4
- 15 carbon atoms; m is 0, 1, 2, 3 or 4; and
- R^3 represents
- (i) a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or
- 20 (ii) a heterocyclic group having from 3 to 8 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of substituents β ,
- said substituents α^1 are independently selected from a hydroxy group and an amino group;
- 25 said substituents α^2 are independently selected from a hydroxy group, an amino group, a hydroxy-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a carboxyl

group and an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms; and
 said substituents β are independently selected from a hydroxy group, a hydroxy-
 substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a carboxyl group, an amino
 group, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an amino-substituted alkyl
 5 group having from 1 to 4 carbon atoms and a carbamoyl group,
 or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in
 claim 1, wherein

10 Het represents a heterocyclic group selected from



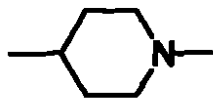
said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents
 independently selected from the group consisting of substituents α^1 ; and

A represents an alkylene group having from 1 to 3 carbon atoms.

15

3. The compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in
 claim 1, wherein

Het represents a group of formula



and this group being unsubstituted or substituted by one substituent selected from the
 20 group consisting of substituents α^1 ;

A represents an alkylene group having from 1 to 2 carbon atoms;

B represents an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms, and said alkylene
 group being unsubstituted or substituted by an oxo group when R^3 represents a
 heterocyclic group;

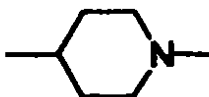
25 R^2 independently represents a halogen atom or an alkyl group having from 1 to 2
 carbon atoms; m is 0, 1 or 2; and

82

R³ represents

- (i) a cycloalkyl group having from 4 to 7 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or
- 5 (ii) a heterocyclic group having from 4 to 7 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of substituents β .

4. The compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in
10 claim 1, wherein



Het represents a group of formula

and this group being unsubstituted or substituted by one substituent selected from the group consisting of substituents α^1 ;

A represents a methylene group;

15 B represents an alkylene group having from 1 to 2 carbon atoms;

R¹ represents an isopropyl group;

R² independently represents a fluorine atom, a chlorine atom or a methyl; and

R³ represents

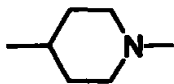
- (i) a cycloalkyl group having from 5 to 7 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or
- 20 (ii) a heterocyclic group having from 5 to 7 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of substituents β ,

25 said substituents α^2 are independently selected from a hydroxy group, an amino group and an alkoxy group having from 1 to 2 carbon atoms; and

said substituents β are independently selected from a hydroxy group, a hydroxy-substituted alkyl group having from 1 to 2 carbon atoms, a carboxyl group, an amino group, an amino-substituted alkyl group having from 1 to 2 carbon atoms and a
30 carbonyl group.

83

5. The compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein



Het represents a group of formula

5 A represents a methylene group;

B represents a methylene group;

R¹ represents an isopropyl group;

R² represents a fluorine atom; m is 0 or 1; and

R³ represents

10 (i) a cycloalkyl group having from 5 to 6 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of substituents α², or

(ii) a heterocyclic group having from 5 to 6 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 2 substituents independently

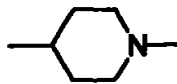
15 selected from the group consisting of substituents β,

said substituents α² are independently selected from a hydroxy group and an amino group; and

said substituents β are independently selected from a hydroxy group and an amino group.

20

6. The compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein



Het represents a group of formula

A represents a methylene group;

25 B represents a methylene group;

R¹ represents an isopropyl group;

R² represents a fluorine atom; m is 0; and

R³ represents

(i) a cyclohexyl group substituted by 1 to 2 substituents independently

6-fluoro-N-({1-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]piperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide, or the pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

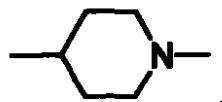
10. The compound or the pharmaceutically acceptable salt, as claimed in any one of claims 1 to 9, wherein the pharmaceutically acceptable salt is a hydrochloride or hemiedylate.

30

11. A pharmaceutical composition including the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10, together with a pharmaceutically acceptable excipient.

83

5. The compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein



Het represents a group of formula

5 A represents a methylene group;

B represents a methylene group;

R¹ represents an isopropyl group;

R² represents a fluorine atom; m is 0 or 1; and

R³ represents

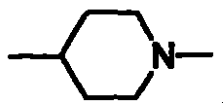
- 10 (i) a cycloalkyl group having from 5 to 6 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or
- (ii) a heterocyclic group having from 5 to 6 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 2 substituents independently
- 15 selected from the group consisting of substituents β ,

said substituents α^2 are independently selected from a hydroxy group and an amino group; and

said substituents β are independently selected from a hydroxy group and an amino group.

20

6. The compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein



Het represents a group of formula

A represents a methylene group;

25 B represents a methylene group;

R¹ represents an isopropyl group;

R² represents a fluorine atom; m is 0; and

R³ represents

- (i) a cyclohexyl group substituted by 1 to 2 substituents independently

- selected from a hydroxy group or an amino group, or
- (ii) a heterocyclic group having from 6 atoms, and said heterocyclic group being substituted by a hydroxy group or an amino group.

5 7. The compound or the pharmaceutically acceptable salt, as claimed in claim 6, wherein

R^3 represents

- (i) a cyclohexyl group substituted by 1 or 2 hydroxy group, or
- (ii) a tetrahydropyran group substituted by 1 or 2 hydroxy group.

10

8. The compound or the pharmaceutically acceptable salt, as claimed in claim 7, wherein

R^3 represents hydroxytetrahydropyranyl or dihydroxycyclohexyl.

15 9. The compound as claimed in claim 1, which is selected from:

N-($\{1-[(4\text{-hydroxytetrahydro-}2H\text{-pyran-}4\text{-yl)methyl]piperidin-4-yl\}$ methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide;

N-($\{1-[(trans\text{-}1,4\text{-dihydroxyhexyl)methyl]piperidin-4-yl\}$ methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide;

20 *N*-($\{1-[(cis\text{-}1,4\text{-dihydroxyhexyl)methyl]piperidin-4-yl\}$ methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide; and

6-fluoro-*N*-($\{1-[(4\text{-hydroxytetrahydro-}2H\text{-pyran-}4\text{-yl)methyl]piperidin-4-yl\}$ methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide, or the pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

10. The compound or the pharmaceutically acceptable salt, as claimed in any one of claims 1 to 9, wherein the pharmaceutically acceptable salt is a hydrochloride or hemiedysilate.

30 11. A pharmaceutical composition including the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10, together with a pharmaceutically acceptable excipient.

12. A method of the treatment of disease conditions mediated by 5-HT₄ receptor activity, in a mammalian subject, which comprises administering to the said subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound or the
5 pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10.

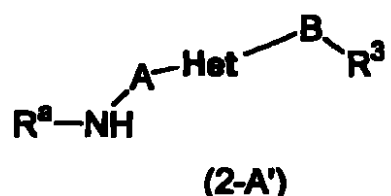
13. A method of the treatment of diseases selected from gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease, gastric motility disorder, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), constipation, dyspepsia,
10 esophagitis, gastroesophageal disease, nausea, central nervous system disease, Alzheimer's disease, cognitive disorder, emesis, migraine, neurological disease, pain, cardiovascular disorders, cardiac failure, heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome, which comprises administering to the said subject a therapeutically effective amount of the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as
15 claimed in any one of claims 1 to 10.

14. Use of the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 10 for the manufacture of a medicament for the treatment of disease conditions mediated by 5-HT₄ receptor activity, in a mammalian subject.

20

15. Use of a compound as claimed in claim 14, wherein said condition is selected from gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease, gastric motility disorder, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), constipation, dyspepsia, esophagitis, gastroesophageal disease, nausea, central
25 nervous system disease, Alzheimer's disease, cognitive disorder, emesis, migraine, neurological disease, pain, cardiovascular disorders, cardiac failure, heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome.

16. A compound of the formula (2-A'):
30



wherein

R^a represents a hydrogen atom or a N-protecting group;

Het represents a heterocyclic group having one nitrogen atom, to which B binds directly, and from 4 to 7 carbon atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^1 ;

A represents an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms;

B represents a covalent bond or an alkylene group having from 1 to 5 carbon atoms, and said alkylene group being unsubstituted or substituted by an oxo group when R^3 represents a heterocyclic group;

R^3 represents

- (i) a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, and said cycloalkyl group being substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of substituents α^2 , or
- (ii) a heterocyclic group having from 3 to 8 atoms, and said heterocyclic group being unsubstituted or substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of substituents β ,

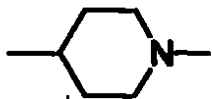
said substituents α^1 are independently selected from a hydroxy group and an amino group;

said substituents α^2 are independently selected from a hydroxy group, an amino group, a hydroxy-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a carboxyl group and an alkoxy group having from 1 to 4 carbon atoms; and

said substituents β are independently selected from a hydroxy group, a hydroxy-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a carboxyl group, an amino group, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, an amino-substituted alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms and a carbamoyl group, or a salt thereof

17. The compound or the salt thereof, as claimed in claim 16, wherein R^a represents a hydrogen atom or a *t*-butoxycarbonyl group;

Het represents a group of formula



A represents an methylene group; B represents an methylene group; and

5 R^b represents hydroxytetrahydropyranyl or dihydroxycyclohexyl.

18. A combination of the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 10, and another pharmacologically active agent.

10 19. A pharmaceutical composition including the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof as claimed in any one of claims 1 to 10, and another pharmacologically active agent.

COMPUESTOS DE BENCIMIDAZOLONA QUE TIENEN ACTIVIDAD
AGONISTA DEL RECEPTOR 5-HT₄

Campo Técnico

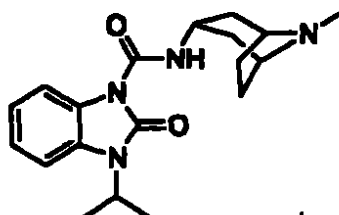
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de bencimidazolona. Estos compuestos tienen actividad agonista con el receptor 5-HT₄. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, a un procedimiento de tratamiento y uso que comprende los compuestos anteriores para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄.

10 Técnica Antecedente

En general, se ha encontrado que los agonistas del receptor 5-HT₄ son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migrañas, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea (véase TíPs, 1992, 13, 141; Ford A.P.D.W. y col., *Med. Res. Rev.* 1993, 13, 633; Gullikson G.W. y col., *Drug. Dev. Res.*, 1992, 26,405; Richard M. Egan y col., TíPs, 1995, 16, 391; Bockaert J. y col., *CNS Drugs*, 1, 6; Romanelli M.N. y col., *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 1993, 43, 913; Kaumann A. y col., *Naunyn-Schmiedeberg's.* 1991, 344, 150; y Romanelli M.N. y col., *Arzheim Forsch./Drug Res.*, 1993, 43, 913). Además, se conoce que Mosapride es útil en el tratamiento de la diabetes.

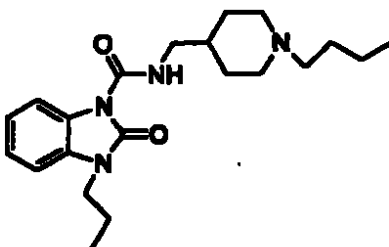
Sería deseable que se proporcionasen agonistas del receptor 5-HT₄ que tengan mayor actividad agonista del receptor 5-HT₄.

El documento US5223511 describe compuestos de bencimidazol como antagonistas del receptor 5-HT₄. Especialmente, se describen los compuestos
5 representados por la siguiente fórmula:



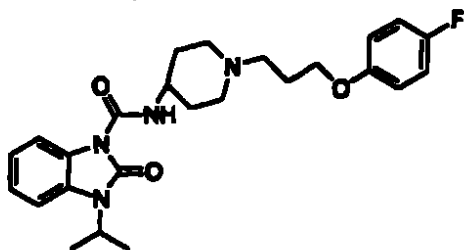
Compuesto A

El documento WO93/18027 describe compuestos de bencimidazolona como antagonistas del receptor 5-HT₄. Especialmente, se describen los
10 compuestos representados por la siguiente fórmula:



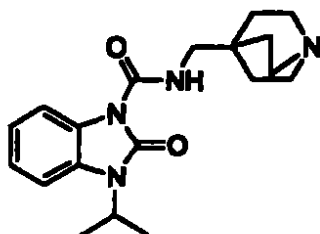
Compuesto B

El documento WO99/17772 describe compuestos de bencimidazolona como agonistas y/o antagonistas del receptor 5-HT₄. Especialmente, se describen
15 los compuestos representados por la siguiente fórmula:

**Compuesto C**

El documento WO94/00449 describe compuestos de bencimidazolona como agonistas o antagonistas 5-HT₄ y/o antagonistas del receptor 5-HT₃.

- 5 Especialmente, se describen los compuestos representados por la siguiente fórmula:

**Compuesto D**

- Existe una necesidad de proporcionar nuevos agonistas de 5-HT₄ que
- 10 sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deben unirse de forma potente al receptor 5-HT₄ y mostrar poca afinidad por otros receptores y mostrar actividad funcional como agonistas. Deben absorberse bien en el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se dirijan frente a receptores en el sistema
- 15 nervioso central deben cruzar libremente la barrera hematoencefálica y no deben cruzarla al dirigirse de forma selectiva frente a receptores en el sistema nervioso periférico. Deben ser no tóxicos y mostrar pocos efectos secundarios. Además, el

candidato a fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se formule fácilmente.

Breve Descripción de la Invención

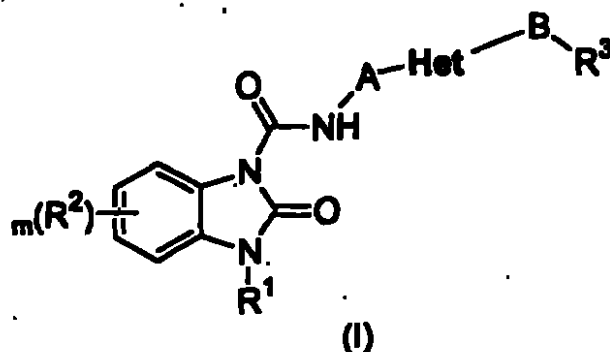
Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de esta invención tienen una fuerte actividad agonista selectiva para 5-HT₄ y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de 5-HT₄, tales como enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, eméas, migrañas, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea (causada especialmente por administración de un opioide).

Además, los compuestos de la presente invención muestran una menor prolongación QT introduciendo un grupo polar en el resto R³ de la fórmula (I). Se sabe que la prolongación QT tiene una responsabilidad potencial de producir arritmias cardíacas fatales de Torsades de Pointes (TdP). La capacidad para prolongar la duración potencial de la acción cardíaca se identificó como debida a una acción en el canal de potasio HERG. Por ejemplo, algunos fármacos retirados del mercado por la prolongación QT, tales como Cisapride y Terfenadine, son conocidos como potentes bloqueadores del canal de potasio HERG (Expert Opinion of Pharmacotherapy.; 2, pág. 947-973, 2000). La actividad inhibidora en el canal HERG se estimó mediante la afinidad por el canal de potasio tipo HERG y se investigó comprobando la unión a [³H]dofetilide, lo que

puede predecir la actividad inhibidora en el canal HERG (Eur. J. Pharmacol., 430, pág. 147-148, 2001).

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, distribución, buena solubilidad, baja afinidad de unión a proteínas, menos interacción fármaco-fármaco y buena estabilidad metabólica.

La presente invención proporciona un compuesto con la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en la que

10 Het representa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, al cual se une B directamente, y de 4 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 .

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15 B representa un enlace covalente o un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con un grupo oxo cuando R^3 representa un grupo heterocíclico;

R^1 representa un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo;

20 R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

R³ representa

(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

5 (ii) un grupo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α^1 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxí y un grupo amino;

10 dichos sustituyentes α^2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxí, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con hidroxí que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

dichos sustituyentes β se seleccionan independientemente entre un
15 grupo hidroxí, un grupo alquilo sustituido con hidroxí que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con amino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamilo.

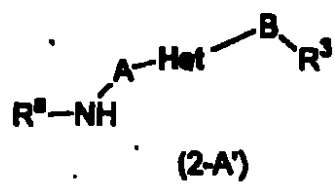
Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica
20 para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Además, la presente invención también proporciona una composición
25 farmacéutica para el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre

enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migrañas, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea o similares, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de bencimidazolona de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para tratar enfermedades mediadas por el receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de enfermedades mencionadas anteriormente. Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero. Las afecciones mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄ incluyen aquellas enfermedades o trastornos descritos anteriormente.

Además, la presente invención proporciona un compuesto con la siguiente fórmula (2-A') o una sal del mismo:



en la que

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo *N*-protector;

Het representa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, al
5 cual se une **B** directamente, y de 4 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 .

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

B representa un enlace covalente o un grupo alquileo que tiene de 1 a 5
10 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con un grupo oxo cuando **R³** representa un grupo heterocíclico;

R³ representa

(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, estando
dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados
15 independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α^1 se seleccionan independientemente entre un
20 grupo hidroxil y un grupo amino;

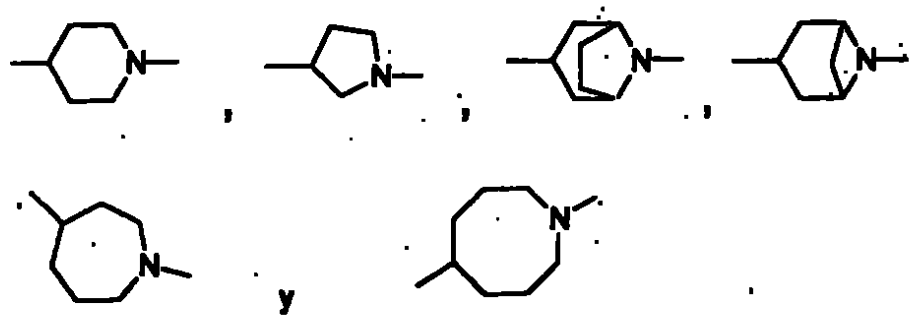
dichos sustituyentes α^2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con hidroxil que tiene de

1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxil que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

dichos sustituyentes β se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo alquilo sustituido con hidroxil que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con amino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamilo.

Descripción Detallada de la Invención

Como se usa en este documento, el término "heterocíclico" o "Het" significa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno y de 4 a 7 átomos de carbono tales como



Como se usa en este documento, el término "alquileno" en "A" significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, *terc*-butileno. El "alquileno" en "A" representa preferiblemente un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo propileno; más preferiblemente un grupo metileno o un grupo etileno; más preferiblemente un grupo metileno.

Como se usa en este documento, el término "alquilleno" en "B" significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, *terc*-butileno, *n*-pentileno, 5 isopentileno, *sec*-pentileno, *terc*-pentileno. El término "alquilleno" en "B" representa preferiblemente un grupo alquilleno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; más preferiblemente un grupo alquilleno que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; mucho más preferiblemente un grupo metileno o un grupo etileno; aún más preferiblemente un grupo metileno.

10 Como se usa en este documento, el término "halógeno" en "R²" significa fluoro, cloro, bromo y yodo, preferiblemente, fluoro o cloro.

Como se usa en este documento, el término "alquillo" en "R²"; "alquillo" de un "grupo alquilo sustituido con hidroxil" y "un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" en "sustituyentes α^2 "; "alquillo" en "sustituyentes β "; y 15 "alquillo" en "grupo alquilo sustituido con hidroxil" y "un grupo alquilo sustituido con amino" en "sustituyentes β " significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo.

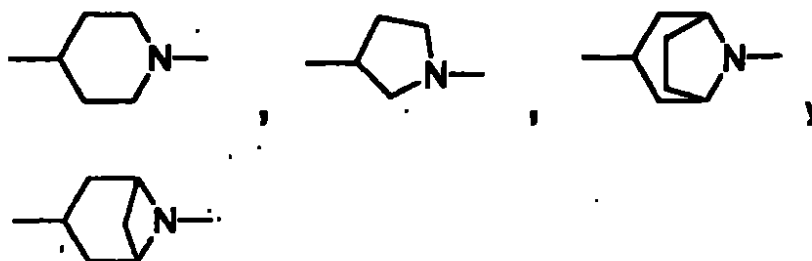
Como se usa en este documento, el término "cicloalquillo" en "R²" 20 significa un grupo alquillo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "heterociclillo" en "R²" significa un anillo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo, preferiblemente tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, 25 incluyendo aziridinilo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo (incluyendo morfolino),

pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, tetrahidropirazolilo, pirazolinilo, tetrahidropiranilo, etc.

El término "tratar", como se usa en este documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o evitar el trastorno o afección al cual se aplica el término o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento" como se usa en este documento se refiere al acto de tratar, tal y como se ha definido "tratar" de forma inmediatamente anterior.

Un compuesto preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que Het representa un grupo heterocíclico seleccionado entre



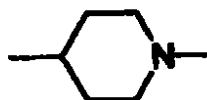
10

estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ; y

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

15

Un compuesto más preferido de fórmula (I) de esta invención es aquel en el que



Het representa un grupo de fórmula

estando este grupo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 .

20

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono.

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con un grupo oxo cuando R^3 representa un grupo heterocíclico;

R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; m es 0, 1 ó 2; y

R^3 representa

(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 7 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β .

También, un compuesto más preferido de fórmula (I) de esta invención es el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable en el que



Het representa un grupo de fórmula estando este grupo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 .

A representa un grupo metileno.

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono;

R^1 representa un grupo isopropilo;

R^2 representa independiente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un metilo; y

R^3 representa

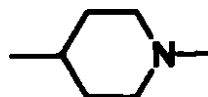
(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 7 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α^2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo amino y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; y

10 dichos sustituyentes β se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo alquilo sustituido con hidroxil que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con amino que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y un grupo carbamollo.

Otro compuesto más preferido de fórmula (I) de esta invención es el
15 compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable en el que



Het representa un grupo de fórmula

A representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

R^1 representa un grupo isopropilo;

20 R^2 representa un átomo de flúor; m es 0 ó 1; y

R^3 representa

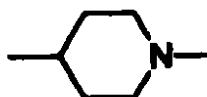
(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 6 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 6 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α^2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil y un grupo amino; y

dichos sustituyentes β se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil y un grupo amino.

Otro compuesto más preferido de fórmula (i) de esta invención es el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable en el que



10

Het representa un grupo de fórmula

A representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

R^1 representa un grupo isopropilo;

15 R^2 representa un átomo de flúor, m es 0; y

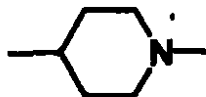
R^3 representa

(i) un grupo ciclohexilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxil o un grupo amino, o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene desde 6 átomos, estando dicho grupo heterocíclico sustituido con un grupo hidroxil o un grupo amino.

20

Compuestos más preferidos de fórmula (i) de esta invención es el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable en el que



Het representa un grupo de fórmula

A representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

R¹ representa un grupo isopropilo;

R² representa un átomo de flúor, m es 0; y

5 R³ representa

(i) un grupo ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxí (especialmente dihidrociclohexilo), o

(ii) un grupo tetrahidropirano sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxí (especialmente hidroxitetrahidropirano).

10 En los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable, R² representa preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo etileno; más preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo; más preferiblemente un átomo de flúor.

En los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable, m es preferiblemente 0, 1 ó 2; más preferiblemente, 0 ó 1; mucho más preferiblemente 0.

Algunos compuestos individuales preferidos de esta invención son:

N-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

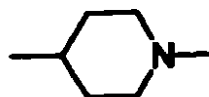
20 *N*-({1-[(*trans*-1,4-dihidroxihexil)metil]piperidin-4-il)metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

N-({1-[(*cis*-1,4-dihidroxihexil)metil]piperidin-4-il)metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida; y

25 6-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un compuesto preferido de fórmula (2-A') de esta invención es aquel en el que R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo t-butoxicarbonilo;

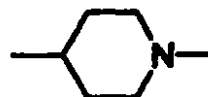


Het representa un grupo de fórmula

- 5 A representa un grupo metileno; B representa un grupo metileno; y
R³ representa hidroxitetrahidropiraniilo o dihidroxiciclohexiilo.

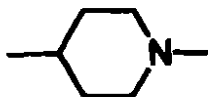
Síntesis General

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo, como se muestra en los siguientes Esquemas de reacción. A menos que se indique lo contrario, de R¹ a R³ y m en los Esquemas de reacción y en la descripción siguientes son tal y como se han definido previamente. El término "grupo protector", como se usa en lo sucesivo en este documento, significa un grupo protector de hidroxilo o amino que se selecciona entre los grupos protectores de hidroxilo o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T.W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1991); Todos los materiales de partida en las siguientes síntesis generales pueden estar disponibles en el mercado u obtenerse por procedimientos convencionales que conocen los especialistas en la técnica.
- 10
15



- 20 El compuesto de fórmula (I), en la que Het es se
prepara mediante la siguiente síntesis. Y el compuesto de fórmula (I), en la que

104



Het es distinto de , puede preparase de forma similar o mediante un procedimiento conocido por el especialista en la técnica.

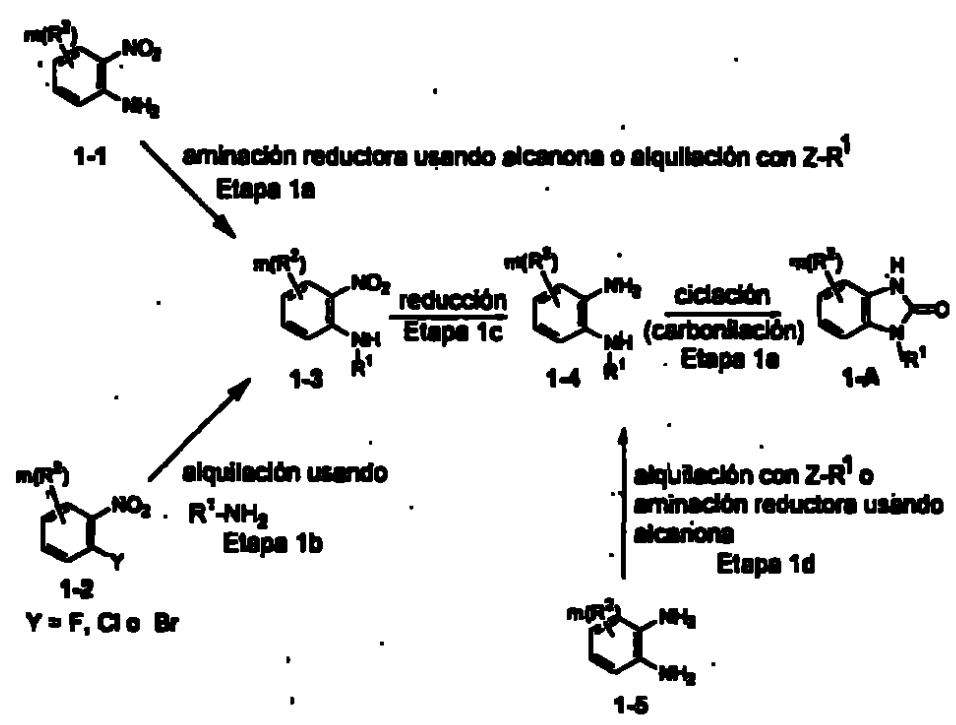
En las Etapas 1a, 1b, 1d, 2a, 2c, 2e, 3a, 3c, 3d de los siguientes esquemas, cada reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base.

- 5 No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas y puede usarse igualmente cualquier base usada normalmente en reacciones de este tipo. La base empleada incluye, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato sódico y carbonato potásico; hidruros de metal alcalino tales como hidruro sódico, hidruro potásico
- 10 e hidruro de litio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido sódico, etóxido sódico, *t*-butoxido potásico y metóxido de litio; alquillitios tales como butillitio y metillitio; amiduros de litio tales como dietilamiduros de litio, diisopropilamiduro de litio y bis(trimetilsilil)amiduro de litio; hidrogenocarbonatos
- 15 de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; y a minas orgánicas terciarias tales como trietilamina, dimetilaniina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y *N,N*-diisopropiletilamina.

Síntesis de Bencimidazolona (1-A):

- 20 Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la preparación de compuestos de bencimidazolona de fórmula 1-A.

Esquema 1a:



En las fórmulas anteriores, Z representa "halo" tal como un átomo de cloro, bromo o yodo.

5 Etapa 1a

En la etapa 1a, un compuesto amina de fórmula 1-3 puede prepararse por aminación reductora de un compuesto alcanona (que tiene de 1 a 4 átomos de carbono) con un compuesto amina de fórmula 1-1 en presencia o ausencia de un agente reductor o un agente metálico en un disolvente inerte.

10 La reacción se realiza normalmente y preferiblemente en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Algunos ejemplos de disolventes orgánicos acuosos o no acuosos

adecuados incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol; éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano o dioxano; acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida; dimetilsulfóxido; ácido acético; e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura de reacción concreta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material o reactivo de partida usado. Sin embargo, en general, se ha encontrado conveniente realizar la reacción con agentes reductores a una temperatura de -78°C a 100°C , más preferiblemente de aproximadamente -20°C a 60°C . El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados. Sin embargo, dado que la reacción puede efectuarse en las condiciones preferidas descritas anteriormente, un periodo de 5 minutos a 1 semana, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, será normalmente suficiente. En el caso de la reacción con reactivos metálicos, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de 20°C a 100°C , preferiblemente de aproximadamente 20°C a 60°C durante un periodo de 10 minutos a 48 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Los reactivos reductores adecuados son aquellos usados típicamente en la reducción incluyendo, por ejemplo, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico.

La combinación de reactivos metálicos y gas hidrógeno también puede emplearse como agente reductor. Los ejemplos de reactivos metálicos adecuados incluyen paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, platino-carbono, rutenio-carbono, rodio-óxido de aluminio y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio. La reacción con reactivos metálicos puede realizarse en una atmósfera de hidrógeno a una presión en el intervalo de 1 (101,3 KPa) a 100 atm (1013,3 KPa), preferiblemente de 1 (101,3 KPa) a 10 atm (1013,3 KPa).

Esta reducción puede realizarse después de la formación de la correspondiente enamina del compuesto alcanona o imina del compuesto alcanona en un disolvente inerte en la reacción tal como benceno o tolueno o xileno a una temperatura en el intervalo de 20 a 130°C durante un periodo de 1 hora a 1 semana.

Alternativamente, el compuesto de fórmula 1-3 puede prepararse por alquilación del compuesto de fórmula 1-1 con un haluro de alquilo de fórmula Z-R¹ en la que Z es halo (halo es cloro, bromo o yodo), esencialmente en las mismas condiciones que se describen a continuación (Etapa 1D), preferiblemente en presencia de una base.

Etapa 1b

En esta etapa, un compuesto de fórmula 1-3 puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula 1-2 con un compuesto de fórmula R¹-NH₂.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura de reacción concreta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la

naturaleza del disolvente y el material o reactivo de partida usado. Sin embargo, en general, se ha encontrado conveniente realizar la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C, más preferiblemente de 20°C a 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción pueda efectuarse en las condiciones preferidas descritas anteriormente, un periodo de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, será normalmente suficiente.

10 Etapas 1c

Un compuesto de fórmula 1-4 puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula 1-3 con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro sódico (NaBH_4), hidruro de litio y aluminio (LAH), diborano, hidrógeno y un catalizador metálico, hierro y ácido clorhídrico, cloruro estánnico y ácido clorhídrico, cinc y ácido clorhídrico, ácido fórmico, complejo de borano sulfuro de dimetilo, borano-THF, (preferiblemente hidrógeno y un catalizador metálico), normalmente en exceso, en un disolvente inerte en la reacción tal como metanol, etanol, propanol, butanol, tetrahidrofurano (THF), (preferiblemente metanol o etanol), generalmente a una temperatura de -78°C a 60°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a 45°C durante un periodo de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

Etapas 1d

En la etapa 1d, un compuesto amina de fórmula 1-4 puede prepararse por aminación reductora del compuesto alcanona con un compuesto amina de fórmula 1-5 en condiciones similares a las de la etapa 1a.

Alternativamente, un compuesto de fórmula 1-4 puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula 1-5 con un compuesto de fórmula Z-R¹.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura de reacción concreta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material o reactivo de partida usado. Sin embargo, en general, se ha encontrado conveniente realizar la reacción a una temperatura de 0°C a 120°C, más preferiblemente de 0°C a 70°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción pueda efectuarse en las condiciones preferidas descritas anteriormente, un periodo de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, será normalmente suficiente.

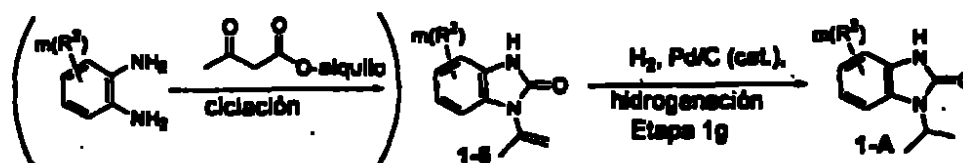
Etapas 1e

Un compuesto de fórmula 1-A puede prepararse por ciclación de un compuesto de fórmula 1-4 con un agente carbonilante adecuado tal como carbonildimidazol, cloroformiato de triclorometilo, trifosgeno y urea (preferiblemente carbonildimidazol), normalmente en exceso en un disolvente inerte en la reacción tal como dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, dicloroetano, cloroformo o tetrahidrofurano (THF) (preferiblemente THF), generalmente a una temperatura de -78°C a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a 100°C durante un

periodo de tiempo de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

Alternativamente, el compuesto 1-A (en el que R¹ es isopropilo como se muestra en el Esquema 1b) puede prepararse con un compuesto alqueni-
5 bencimidazolona de fórmula 1-6 de acuerdo con el siguiente Esquema 1b con condiciones de reacción que conoce el especialista en la técnica.

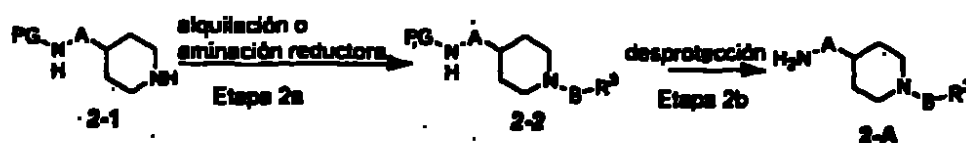
Esquema 1b:



Síntesis del Resto Amina (2-A):

10 Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la preparación de compuestos piperidina de fórmula (2-A).

Esquema 2a:



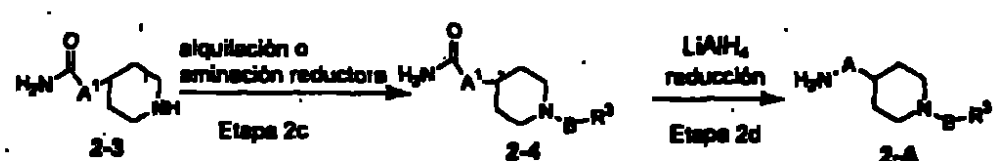
En las fórmulas anteriores, PG representa un grupo protector. El término
15 "grupo protector", como se usa en este documento, significa un grupo protector de amino que se selecciona entre los grupos protectores de amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T.W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1991). Los grupos protectores de amino típicos incluyen bencilo, C₂H₅O(C=O)-, CH₃(C=O)-, *terc*-butildimetilsililo (TBS), *terc*-
20 butildifenilsililo, benciloxycarbonilo representado como Z y *terc*-butoxycarbonilo representado como t-Boc o Boc.

Un compuesto de fórmula 2-2 puede prepararse por alquilación o aminación reductora de un compuesto de fórmula 2-1 con un compuesto de fórmula alquil- R^3 , halo- R^3 o $H(C=O)-R^3$ con condiciones similares a la etapa 1a. Cuando $-B-R^3$ representa 4-hidroxitetrahidropirranilmetilo, esta alquilación 5 puede realizarse usando un compuesto 1,6-dioxaspiro[2.5]octano.

Después, a esta reacción le sigue una desprotección obteniendo un compuesto de fórmula 1-A. Esta desprotección puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica dando el compuesto de fórmula 2-A.

10 Alternativamente, el compuesto de fórmula (2-A) puede prepararse con un compuesto piperidina de fórmula 2-3 de acuerdo con el siguiente Esquema 2b con condiciones de reacción que conocen los especialistas en la técnica.

Esquema 2b:

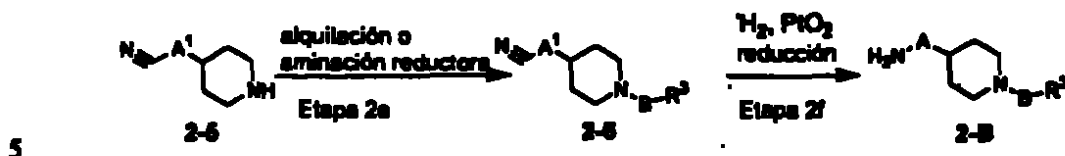


15 (A^1 es un enlace covalente o alqueno C_{1-3})

Por ejemplo, en la etapa 2c, el compuesto 2-4 puede prepararse por alquilación o aminación reductora con esencialmente las mismas condiciones que las descritas en la etapa 2a del Esquema 2a. Después, la reducción de la etapa 2d puede realizarse en presencia de un reactivo reductor tal como $LiAlH_4$ 20 en un disolvente inerte en la reacción tal como THF. Las temperaturas de reacción adecuadas están en el intervalo de aproximadamente $-78^\circ C$ a aproximadamente $100^\circ C$, preferiblemente de aproximadamente $-30^\circ C$ a aproximadamente $40^\circ C$.

El compuesto de fórmula (1-A) puede prepararse con un compuesto piperidina de fórmula 2-5 de acuerdo con el siguiente Esquema 2c en condiciones de reacción que conocen los especialistas en la técnica.

Esquema 2c:



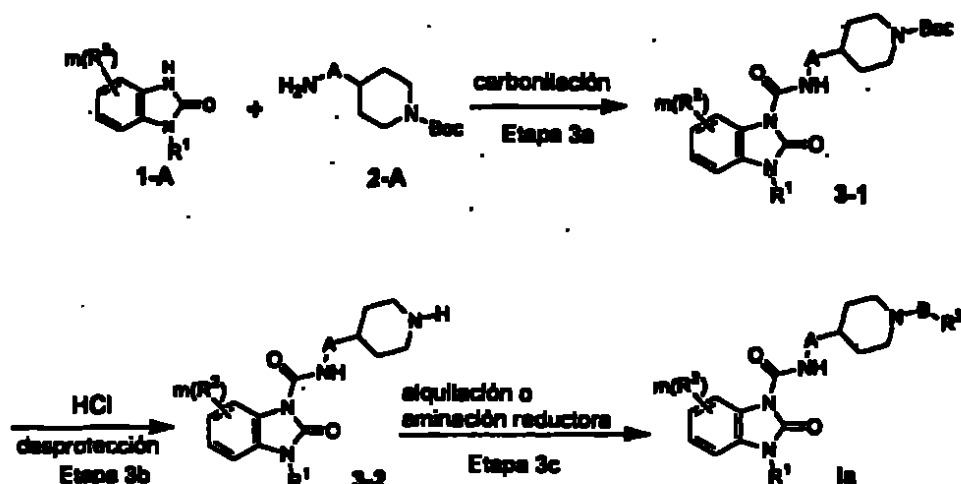
(A¹ es un enlace covalente o alquileo C₁₋₃)

Por ejemplo, en la etapa 2e, los compuestos 2-6 pueden prepararse por alquilación o aminación reductora con esencialmente las mismas condiciones que las descritas en la etapa 2a del Esquema 2a. Después, la reducción de la etapa 2f puede realizarse en presencia de H₂ y un catalizador de la hidrogenación tal como PtO₂ en un disolvente inerte en la reacción tal como THF. Las temperaturas de reacción adecuadas están en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente 40°C.

15 Síntesis del compuesto de fórmula (I):

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la preparación de compuestos de bencimidazolona de fórmula I.

Esquema 3a:



Etapa 3a:

Un compuesto de fórmula 3-1 puede prepararse por carbonilación de un
5 compuesto de fórmula 1-A con un compuesto de fórmula 2-A en presencia de
un agente carbonilante adecuado tal como carbonildiimidazol, cloroformiato de
triclorometilo, trifosgeno cloroformiato de 4-nitrofenilo o urea (preferiblemente
trifosgeno), normalmente en exceso en un disolvente inerte en la reacción tal
como dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida,
10 dimetilsulfóxido, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), benceno,
tolueno o cloroformo (preferiblemente THF), generalmente a una temperatura de -
78°C a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a 90°C durante un
periodo de tiempo de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12
horas.

15 **Etapa 3b:**

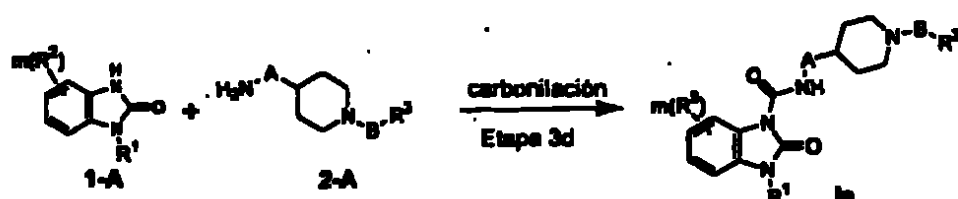
Un compuesto de fórmula 3-2 se prepara por desprotección de un
compuesto de fórmula 3-1 con un ácido tal como clorhidrato.

Etapa 3c:

Un compuesto de fórmula (1a) puede prepararse por alquilación o aminación reductora de forma similar a la descrita en la etapa 2a del Esquema 2a.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (1a) puede prepararse con compuestos de alquil-bencimidazolona de acuerdo con el siguiente Esquema 3b en condiciones de reacción que conoce el especialista en la técnica.

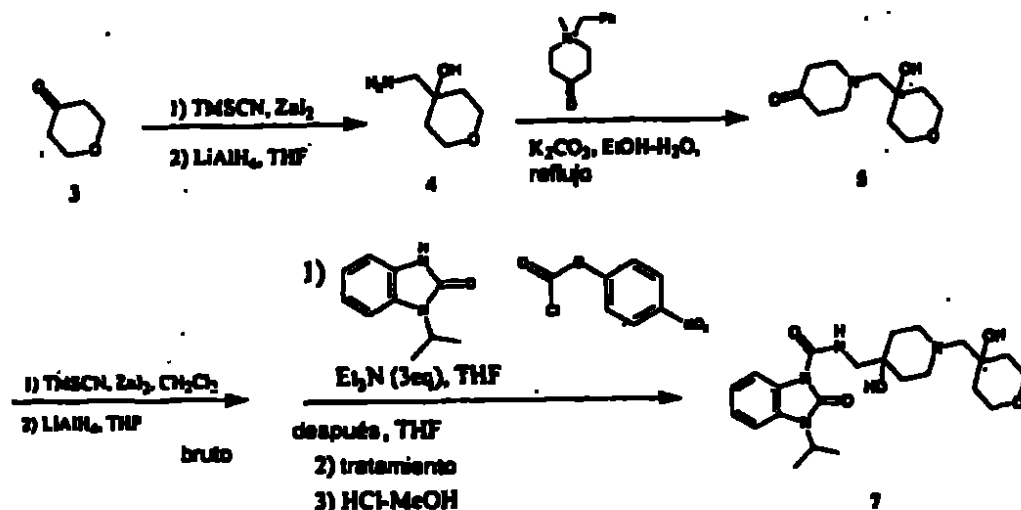
Esquema 3b:



Por ejemplo, en la etapa 3d, el compuesto de fórmula 1-A puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 2-A en presencia de un agente carbonilante, tal como carbonildimidazol, cloroformiato de triclorometilo, trifosgeno cloroformiato de 4-nitrofenilo o urea (preferiblemente trifosgeno), normalmente en exceso en un disolvente inerte en la reacción tal como dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), benceno, tolueno o cloroformo (preferiblemente THF), generalmente a una temperatura de -78°C a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a 90°C durante un periodo de tiempo de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

El compuesto de fórmula 7 puede prepararse usando una reacción que conoce el especialista en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 7 puede prepararse con un compuesto de fórmula 3 de acuerdo con el siguiente Esquema 3c en condiciones de reacción que conoce el especialista en la técnica.

Esquema 3c:



En los Esquemas anteriores de 1a a 3c, los ejemplos de disolventes adecuados incluyen una mezcla de dos o más de los disolventes descritos en cada Etapa.

Los compuestos de fórmula (I) y los intermedios mencionados en los procedimientos de preparación pueden aislarse y purificarse por procedimientos convencionales tales como destilación, recristalización o purificación cromatográfica.

Los compuestos ópticamente activos de esta invención pueden prepararse por varios procedimientos. Por ejemplo, los compuestos ópticamente activos de esta invención pueden obtenerse por separación cromatográfica, resolución enzimática o cristalización fraccionada de los compuestos finales.

Varios compuestos de esta invención tienen un centro asimétrico. Por tanto, los compuestos pueden existir en distintas formas ópticamente activas (+) y (-), así como en mezcla racémica de las mismas. La presente invención

incluye todas las formas dentro de su alcance. Los isómeros individuales pueden obtenerse por procedimientos conocidos, tales como reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o de su intermedio.

- 5 La presente invención también incluyen compuestos marcados con isótopos que son idénticos a aquellos descritos en la fórmula (I) excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número atómico distinto de la masa atómica o número atómico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que
- 10 pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos, ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y sales
- 15 farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de dichos ésteres o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están incluidos dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se han incorporado isótopos
- 20 radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados, es decir ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de presentación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ventaja terapéutica como resultado
- 25 de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*

o menor necesidad de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando el procedimiento descrito en los Esquemas anteriores y/o Ejemplos y Preparaciones posteriores, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos con un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

La presente invención incluye formas en sal de los compuestos (I) obtenidos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y sales de adición de bases (incluyendo disales) de los mismos.

Las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de compuesto de fórmula (I) pueden prepararse con técnicas convencionales, por ejemplo, poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un hidróxido o alcóxido de un metal alcalino o alcalino térreo apropiado (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o en un disolvente orgánico apropiado tal como etanol, isopropanol, mezclas de los mismos o similares.

Las bases que se usan para preparar la sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de esta invención de fórmula (I) son aquellas que forman sales de adición de bases no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacéuticamente aceptables tales como adenina, arginina, citosina, lisina, benetamina (es decir, *N*-bencil-2-feniletilamina), benzatina (es decir, *N,N*-dibenciletilendiamina), colina, diolamina (es decir, dietanolamina), etilendiamina, glucosamina, glicina, guanidina, guanina, meglumina (es decir, *N*-metilglucamina), nicotinamida, olamina (es

decir, etanolamina), ornitina, procalina, prolina, piridoxina, serina, tirosina, valina y trometamina (es decir, tris o tris(hidroximetil)aminometano). Las sales de adición de bases pueden prepararse por procedimientos convencionales.

En al medida en que ciertos compuestos de esta invención sean
5 compuestos básicos, pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos.

Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de esta invención de fórmula (I) son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es
10 decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bi-tartrato, succinato, malato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, adipato, aspartato, camsilato, edisilato
15 (es decir, 1,2-etanodisulfonato), estolato (es decir, laurilsulfato), gluceptato (es decir, gluscoheptonato), gluconato, 3-hidroxi-2-naftoato, xionofato (es decir, 1-hidroxi-2-naftoato), isetionato (es decir, 2-hidroxietanosulfonato), mucato (es decir, galactarato), 2-nafsilato (es decir, naftalensulfonato), estearato, colato, glucuronato, glutamato, hipurato, lactoblonato, lisinato, maleato, mandelato,
20 napadisilato, nicotinato, poligalactouronato, salicilato, sulfosalicilato, tannato, triptofanato, borato, carbonato, oleato, italato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato). De éstas, los autores prefieren edisilato (incluyendo hemi-edisilato) y clorhidrato. Las sales de adición de ácidos pueden prepararse por procedimientos convencionales.

Para revisar las sales adecuadas, véase Berge y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

La presente invención incluye formas en sal de los compuestos de fórmula (2-A').

5 Los compuestos fórmula (2-A') pueden formar cationes. Los cationes de compuestos de fórmula (2-A') pueden prepararse con técnicas convencionales, por ejemplo, poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o alcalinotérreo adecuado (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o un disolvente orgánico
10 apropiado tal como etanol, isopropanol, mezclas de los mismos o similares.

Las bases usadas para preparar las sales de adición de bases de los compuestos ácidos de fórmula (2-A') son aquellas que forman sales de adición de bases. Tales sales de adición de bases incluyen sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables tal y como se han descrito anteriormente y sales
15 que contienen cationes, tales como trietilamina, piridina y amoníaco.

Los compuestos de fórmula (2-A') pueden formar una amplia diversidad de diferentes sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos.

Los ácidos usados para preparar las sales de adición de ácidos del compuesto de fórmula (2-A') son aquellos que forman sales de adición de
20 ácidos. Tales sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables tal y como se han descrito anteriormente y sales que contienen aniones, tales como cianuro.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención los bioprecusores (también llamados pro-fármacos) de los compuestos de fórmula
25 (I). Un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) es un derivado químico del

mismo que se transforma fácilmente en el compuesto padre de fórmula (I) en sistemas biológicos. En particular, un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) se transforma en el compuesto padre de fórmula (I) después de que el bioprecursor se ha administrado y absorbido por un sujeto mamífero, por ejemplo un ser humano. Por ejemplo, es posible fabricar un bioprecursor de los compuestos de fórmula (I) en los que uno o ambos L y W incluyen grupos hidroxil fabricando un éster del grupo hidroxil. Cuando solo uno de L y W incluye un grupo hidroxil, solo es posible obtener un mono-éster. Cuando L y W incluyen ambos hidroxil, pueden prepararse mono- y di-ésteres (que pueden ser iguales o distintos). Los ésteres típicos son ésteres alcanoato simples tales como acetato, propionato, butirato etc. Además, cuando L o W incluye un grupo hidroxil, pueden fabricarse bioprecursores transformando el grupo hidroxil en un derivado aciloximetilo (por ejemplo, un derivado de pivaloiloximetilo) por reacción con un haluro de aciloximetilo (por ejemplo, cloruro de pivaloiloximetilo).

Cuando los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden formar solvatos tales como hidratos, tales solvatos están incluidos dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquénilo o alquénileno, es posible formar isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*) y cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto o un grupo oxima o un resto aromático puede darse isomería tautomérica ("tautomería"). Debe entenderse que un único compuesto puede mostrar más un tipo de isomería.

Están incluidos dentro del alcance de esta invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen
5 las sales de adición de ácidos o bases en las que el contralón es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales que conocen los especialistas en la técnica, por ejemplo, cristalización
10 fraccionada y cromatografía.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta
15 presión (HPLC).

Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La
20 mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y transformar uno o ambos de los diastereoisómeros en el/los correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios que conocen los especialistas en la técnica.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse con técnicas
25 convencionales que conocen los especialistas en la técnica - véase, por

ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

Los compuestos de la invención dirigidos al uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como lechos sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado con nebulizador o secado por evaporación. Puede usarse el secado por microondas o radiofrecuencia para este propósito.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención distintos o en combinación con uno o más fármacos distintos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del/de los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad y de la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán evidentes para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra directamente en el flujo sanguíneo desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluyendo las rellenas de líquido), chicles, multi- y nano-partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo muco-adhesivas), óvulos, nebulizadores y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse por reconstitución de un sólido, por ejemplo, en un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución y disgregación rápidas tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede ser del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los

ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón
5 pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados
10 incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secada con nebulizador, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa,
15 sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente tensioactivos tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80 y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes
20 tensioactivos pueden comprender de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil
25 fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico.

Los lubricantes comprenden generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

- 5 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante y de aproximadamente 0,25% en peso a
10 aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o en fundido o congelarse por fusión, o extruirse antes de la formación de los comprimidos.

- 15 La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosages Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

- 20 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

- Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los
25 propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos N°

6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía, y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el flujo sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen agujas (incluyendo microagujas), inyectores, inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de forma más apropiada como solución estéril no acuosa o en forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de

formulación adecuadas tales como, la incorporación de agentes de mejora de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta forma, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de PGLA.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los compuestos de la invención también pueden administrarse de forma tópica en la piel o mucosa, esto es, dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos medicinales, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10) 955-958 de Finnin y Morgan (Octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración por iontoforesis, electroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, PowderJect™, Bioject™).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

5 ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse de forma intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (solo o en mezcla, por ejemplo, en mezcla seca con lactosa o en forma de partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como nebulizador aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, nebulizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una nebulización fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosano o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, nebulizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la dispersión, solubilización o extensión de la liberación del ingrediente activo, un propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en polvo seco o en formulación de suspensión, el fármaco producto se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por

cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en lecho fluido, procesado en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado con nebulizador.

5 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como Hecicina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra
10 o en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una nebulización fina puede contener
15 de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Otros disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

20 Puede añadirse a romas adecuados tales como mentol y levomentol o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica a aquellas formulaciones de la invención pretendidas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por
25 ejemplo, poli(ácido DL-láctico-co-glicólico) (PLGA). Las formulaciones de

liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una
5 cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 1 a 100 μg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 50 μg a 20 mg que puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

10 ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorios, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

15 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURAL

20 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con geles
25 absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas,

lentes y sistemas de partículas o vesículas tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por
5 ejemplo, goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de
10 liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina o derivados adecuados de
15 la misma o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se ha encontrado que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por
20 ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las más utilizadas para estos propósitos son las
25 ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse

en las Solicitudes de Patente Internacional N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

PARTES DEL KIT

Mientras sea deseable administrar una combinación de compuestos
5 activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de kit adecuada para la coadministración de las composiciones.

10 De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o envase de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase tipo
15 blister usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las distintas composiciones en distintos intervalos de dosificación o para valorar las distintas composiciones entre sí. Para mejorar la aceptación, el kit
20 comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un recordatorio.

DOSIFICACIÓN

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,05 mg a 100
25 mg, dependiendo, por supuesto, de la vía de administración, preferiblemente de

0,1 mg a 50 mg y más preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg a 20 mg. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 1 mg a 20 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de 0,5 mg a 10 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en 5 dosis divididas.

Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 65 a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso está fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

10 Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Un agonista de 5-HT₄ de la presente invención puede combinarse de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, particularmente en el 15 tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Por ejemplo, un agonista de 5-HT₄, particularmente un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

20 (i) antagonistas del receptor H₂ de histamina, por ejemplo, ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina y roxatidina;

(ii) inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;

(iii) antagonistas de la bomba de ácido, por ejemplo, soraprazan, 25 revaprazan (YH-1885), AZD-0865, CS-526, AU-2064 y YJA-20379-8;

(iv) mezclas de antiácidos orales, por ejemplo Maalox[®], Aludrox[®] y Gaviscon[®];

(v) agentes protectores de la mucosa, por ejemplo, polaprezinc, escabet sódico, rebamipide, teprenona, cetraxato, sucralfato, clorofilina-cobre y
5 plaunotol;

(vi) agonistas de GABA_B, por ejemplo baclofen y AZD-3355;

(vii) agonistas α_2 , por ejemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabenz, talipexol y dexmedetomidina;

(viii) derivados de xantina, por ejemplo, teofilina, aminofilina y doxofilina;

10 (ix) bloqueadores del canal de calcio, por ejemplo, amlodipina, lacidipina, felodipina, azelnidipina, clonidipina, lomerizina, diltiazem, gallopamil, efendipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamil, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridil, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nifedipina y fesudil;

15 (x) agonistas de benzodiazepina, por ejemplo, diazepam, zaleplon, zolpidem, haloxazolam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazolam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisopam, clobazam, flunitrazepam y flutoprazepam;

(xi) análogos de la prostaglandina, por ejemplo, Prostaglandina,
20 misoprostol, treprostnil, esoprostenol, latanoprost, lloprost, beraprost, enprostil, ibudilast y ozagrel;

(xii) agonistas de la histamina H₃, por ejemplo, R-alfa-metilhistamina y BP-294;

(xiii) agentes anti-gástricos, por ejemplo, vacuna anti-gastrina, itiglumide
25 y Z-360;

(xiv) antagonistas de 5-HT₃, por ejemplo, dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondasetron e indisetron;

(xv) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, imipramina, amitriptilina,
5 clomipramina, amoxapina y lofepramina;

(xvi) agonistas GABA, por ejemplo, gabapentin, topiramato, cinolazepam, clonazepam, progabide, brotizolam, zopiclona, pregabalin y eszopiclona;

(xvii) analgésicos opioides, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona,
10 oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;

(xviii) análogos de somatostatina, por ejemplo, octreotide, AN-238 y
15 PTR-3173;

(xix) activador del canal de Cl: por ejemplo, lubiprostona;

(xx) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo, sertralina, escitalopram, fluoxetina, nefazodona, fluvoxamina, citalopram, milnacipram, paroxetina, venlafaxina, tramadol, sibutramina, duloxetina,
20 desvenlafaxina y depoxetina;

(xxi) anticolinérgicos, por ejemplo, dicitilmina e hiosciamina;

(xxii) laxantes, por ejemplo Trifyba[®], Fybogel[®], Konsyl[®], Isogel[®],
Regulan[®], Celevac[®] y Normacol[®];

(xxiii) productos de fibra, por ejemplo Metamucil[®];

25 (xxiv) antiespasmódicos, por ejemplo, mebeverina;

(xv) antagonistas de la dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levosulpirida;

(xvi) colinérgicos; por ejemplo, neostigmina;

(xvii) inhibidor de la AChE: galantamina, metrifonato, rivastigmina, itopride y donepezil;

(xviii) antagonistas de taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, ($\alpha R, 9R$)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6,13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S, 3S).

Procedimiento para evaluar las actividades biológicas:

Las afinidades de unión al receptor 5-HT₄ de los compuestos de esta invención se determinan mediante los siguientes procedimientos.

Preparación de Membrana

Se adquirieron cabezas de cerdo de un matadero. Se diseccionaron los tejidos estriados, se pesaron y se homogeneizaron en 15 volúmenes de HEPES refrigerado en hielo 50 mM (pH 7,5) en un homogeneizador Polytron (30 segundos a máxima velocidad). La suspensión se centrifugó a 48.000 g y 4°C durante 15 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en un volumen apropiado de HEPES refrigerado en hielo 50 mM, se dispensó en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso.

También se adquirieron cabezas bovinas en un matadero. Los tejidos estriados se diseccionaron, se pesaron y se homogeneizaron en 20 volúmenes

de Tris-HCl refrigerado en hielo 50 mM (pH 7,4) en un homogenizador Polytron (30 segundos a máxima velocidad). La suspensión se centrifugó a 20.000 g y a 4°C durante 30 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en 15 volúmenes de Tris-HCl refrigerado en hielo 50 mM, se homogeneizó y se centrifugó otra vez de la misma forma. El sedimento final se resuspendió en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, se dispensó en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso.

Se retiraron los tejidos cerebrales corticales de ratas macho Sprague-Dawley (SD) (Japan SLC), se pesaron y se introdujeron en 10 volúmenes de Tris-HCl refrigerado en hielo 50 mM (pH 7,5). Esto se homogeneizó en un homogeneizador Polytron (30 segundos a máxima velocidad) y se centrifugó posteriormente a 48.000 g y a 4°C durante 15 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en Tris-HCl refrigerado en hielo 50 mM, se homogeneizó y se centrifugó otra vez de la misma forma. El sedimento final se resuspendió en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, se dispensó en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso.

Las concentraciones de proteína de los homogenizados se determinaron por el procedimiento Bradford o por el procedimiento de proteína BCA (Pierce) con BSA como patrón.

20 Ensayos de unión

La afinidad de los compuestos por los receptores 5-HT₄ bovino o de cerdo y 5-HT₂ de rata se evaluó usando ligandos específicos radiomarcados, GR 113808 ((1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil)(metil-³H)-1H-indol-3-carboxilato) y BRL 43694 (-1-metil-N-(9-(metil-³H)-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida). Los compuestos se incubaron con [³H]-GR 113808

25-100 pM (Amersham) y 0,6-1 mg de proteína de membranas estriales de cerdo o bovinas suspendidos en un volumen final de 0,8-1 ml de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5). La unión no específica se determinó con 5-HT 10-50 μ M. La unión de [^{3} H]-BRL 43694 (NEN) 0,3 nM se midió usando 400 μ g de proteína de
5 membranas corticales de rata suspendidos en un volumen final de 500 μ l de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5). La unión no específica se determinó con 5-HT 10 μ M.

Las placas se incubaron a temperatura ambiente en un agitador de placas durante 30 minutos. Los ensayos se interrumpieron por filtración rápida usando un aparato para recoger células Brandell a través de filtros Wallac-B
10 pre-humedecidos con poli(etilenimina) al 0,2% a 4°C durante 60-90 minutos. Los filtros se lavaron tres veces con 1 ml de HEPES 50 mM refrigerado en hielo y se secaron en un microondas o a temperatura ambiente. Se introdujeron en bolsas y se calentaron con meltilex de centelleo (Wallac) o se humedecieron con BetaplateScint (Wallac). La radiactividad unida al receptor se cuantificó
15 usando un contador Big-Spot, un contador Betaplate (Wallac) o un contador LS (Packard).

Unión a 5-HT₄ humano (1)

Se prepararon y cultivaron internamente células HEK293 transfectadas con 5-HT₄ humano. Las células recogidas se suspendieron en HEPES 50 mM
20 (pH 7,4 a 4°C) suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y la mezcla se homogeneizó usando un disruptor Polytron PT 1200 manual a máxima potencia durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 40.000 x g durante 30 minutos a 4°C. Después, los sedimentos se resuspendieron en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4°C)
25 y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se

resuspendieron en un volumen apropiado de HEPES 50 mM (pH 7,4 a 25°C), se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Una alícuota de fracciones de membrana se usó para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de ensayo de 5 proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOax (Wallac).

Para los experimentos de unión, se incubaron 25 µl de compuestos de ensayo con 25 µl de [³H]-GR113808 (Amersham, final 0,2 nM) y 150 µl de homogeneizado de membrana y soluciones en suspensión de perlas WGA-SPA (Amersham) (10 µg proteína y 1 mg de perlas SPA/pocillo) durante 60 10 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó con GR113808 1 µM (Tocris) a la concentración final. La incubación se interrumpió por centrifugación a 1000 rpm. La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento en un contador de placas MicroBeta (Wallac).

Todos los compuestos preparados en los ejemplos de trabajo descritos a 15 continuación se comprobaron con este procedimiento, y mostraron valores de K_i de 0,3 nM a 30 nM respecto a la inhibición de la unión en el receptor 5-HT₄.

Unión a 5-HT₄ humano (2)

Se prepararon y cultivaron internamente células HEK293 transfectadas con 5-HT₄ humano. Las células recogidas se suspendieron en tampón Tris 50 20 mM (pH 7,4 a 4°C) suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y la suspensión se homogeneizó usando un disruptor Polytron PT 1200 manual a máxima potencia durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 40.000 x g durante 10 minutos a 4°C. Después, los sedimentos se resuspendieron en tampón Tris 50 mM (pH 25 7,4 a 4°C) y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos

5 finales se resuspendieron en un volumen apropiado de tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25°C) que contenía $MgCl_2$ 10 mM, se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Una alícuota de fracciones de membrana se usó para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de ensayo de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOax (Wallac).

10 Para los experimentos de unión, se incubaron 50 µl de los compuestos de ensayo con 50 µl de [^3H]5-HT (Amersham, final 8,0 nM) y 400 µl de homogeneizado de membrana (300 µg proteína/tubo) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó con GR113808 50 µM (Tocris) a la concentración final. Todas las incubaciones se interrumpieron por filtración rápida al vacío sobre filtros de papel de fibra de vidrio humedecidos con PEI al 0,2% usando un recolector BRANDEL seguido de tres lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25°C). La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento de centelleo líquido en un contador Packard LS.

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron afinidad por el receptor 5-HT₄.

Ensayo Funcional:

20 La presencia de receptores 5-HT₄ en el esófago de rata y la capacidad de demostrar agonismo parcial en la preparación de TMM se han descrito en la bibliografía (véase G.S. Baxter y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1991) 343: 439-446; M Yukiko y col. JPET (1997) 283: 1000-1008; y J.J. Reeves y col., Br. J. Pharmacol. (1991) 103: 1067-1072). Mas específicamente,

la actividad agonista parcial puede medirse de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Se anestesiaron ratas SD macho (Charles River) con un peso de 250-350 g y después se sacrificaron por dislocación cervical. El esófago se
5 diseccionó desde un punto inmediatamente próximo al estómago (incluyendo un trozo de estómago para marcar el extremo distal) hasta el nivel de la tráquea y después se introdujo en solución de Krebs reciente.

La capa exterior de músculo esquelético se retiró de una vez separándola de la capa de músculo liso subyacente usando fórceps (dirección
10 del estómago a la tráquea). El tubo interior restante de músculo liso se conoce como TMM. Se recortó a 2 cm desde el extremo del estómago original y el resto se descartó.

Los TMM se montaron como tubos "abiertos" completos con orientación longitudinal en baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs aireada
15 caliente (32°C). Los tejidos se sometieron a una tensión inicial de 750 mg y se dejaron equilibrar durante 60 minutos. Los tejidos se re-tensaron dos veces en intervalos de 15 minutos durante el periodo de equilibrado. El caudal de la bomba se ajustó a 2 ml/minuto durante este tiempo.

Después del equilibrado, la bomba se apagó. Los tejidos se expusieron a
20 carbacol 1 μ M y se contrajeron y alcanzaron un estado estacionario de contracción a los 15 minutos. Después, los tejidos se sometieron a 5-HT 1 μ M (para preparar a los tejidos). Los tejidos se relajaron rápidamente en respuesta al 5-HT en un minuto. En cuanto tuvo lugar la máxima relajación y se tomó la
medida, los tejidos se lavaron a máxima velocidad (66 ml/min) durante al
25 menos 1 minuto y hasta que se volvió a la línea base original (pre-carbacol y 5-

HT) (normalmente, la línea base queda por debajo de la original después del equilibrado inicial). El caudal de la bomba se redujo a 2 ml/min y los tejidos se dejaron durante 60 minutos.

Se construyó una curva acumulada de concentración-efecto (CEC) al 5-HT en el intervalo de 0,1 nM a 1 μ M en incrementos de unidades semilogarítmicas (curva 1 de 5-HT en los análisis de datos). El tiempo de contacto entre dosis fue de 3 minutos o hasta que se produjo el estancamiento. Los tejidos respondieron más rápidamente al aumentar la concentración de 5-HT en el baño. Al final de la curva, los tejidos se lavaron (a velocidad máxima) lo más pronto posible para evitar la desensibilización de los receptores. La velocidad de la bomba se redujo a 2 ml/min y los tejidos se dejaron durante 60 minutos:

Se realizó una segunda CEC con 5-HT (para tejidos de control de tiempo), otro agonista de 5-HT₄ (patrón) o un compuesto de ensayo (curva 2 en el análisis de datos). El tiempo de contacto varió para otros agonistas de 5-HT₄ y compuestos de ensayo y se ajustó de acuerdo con las respuestas individuales de los tejidos a cada agente particular. En los tejidos expuestos a un compuesto de ensayo, se añadió una alta concentración (1 μ M) de antagonista de 5-HT₄ (SB 203.186: ácido 1H-indol-3-carboxílico, éster 2-(1-piperidinil)etilico, Tocris) al baño después de la última concentración del compuesto de ensayo. Esto se hizo para observar si podía invertirse la relajación inducida por el agonista (en caso de estar presente). El compuesto SB 203.186 invirtió la relajación inducida por 5-HT, recuperando el grado original de tono inducido por carbacol del tejido.

La actividad agonista de los compuestos de ensayo se confirmó pre-incubando previamente los tejidos con un antagonista de 5-HT₄ patrón 100 nM tal como SB 203.186. Se añadió SB 203.186 al baño 5 minutos antes de la

adición de carbacol antes de la curva 2. Los tejidos deben "emparejarse" para los análisis de datos, es decir, el compuesto de ensayo en ausencia de SB 203.186 en un tejido se comparó con el compuesto de ensayo en presencia de SB 203.186 en un tejido distinto. No fue posible realizar una curva 3, es decir, 5 curva 1 de 5-HT₄, seguida de curva 2 con compuesto de ensayo (-SB 203.186), seguida de curva 3 con compuesto de ensayo (+SB 203.186).

Aumento de AMPc inducido con agonista en células humanas HEK293 transfectadas con 5-HT₄

Las células humanas HEK293 transfectadas con 5-HT₄ se establecieron internamente. Las células se cultivaron a 37°C y con un 5% de CO₂ en DMEM suplementado con FCS al 10%, HEPES 20 mM (pH 7.4), 200 µg/ml de higromicina B (Gibco), 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin.

Las células se cultivaron hasta una confluencia del 60-80%. El día anterior al tratamiento con compuestos, el FCS normal se sustituyó por FCS dializado (Gibco) y las células se incubaron durante una noche.

Los compuestos se prepararon en placas de 96 pocillos (12,5 µl/pocillo). Las células se recogieron con PBS/EDTA 1 mM, se centrifugaron y se lavaron con PBS. En el inicio del ensayo, el sedimento celular se resuspendió en DMEM suplementado con HEPES 20 mM, pergilina 10 µM (Sigma) y 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (Sigma) a una concentración de 1.6×10^5 células/ml y se dejó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició por la adición de las células en placas (12,5 µl/pocillo). Después de incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió Triton X-100 al 1% para interrumpir la 25 reacción (25 µl/pocillo) y las placas se dejaron durante 30 minutos a temperatura

ambiente. La detección de AMPc homogénea basada en fluorescencia resuelta en el tiempo (Schering) se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se usó un aparato de recuento ARVOsx multimarcaje (Wallac) para medir la HTRF (excitación 320 nm, emisión 665 nm/620 nm, retraso 50 μ s, tiempo de ventana 400 μ s).

Los datos se analizaron en base a la relación de intensidad de fluorescencia de cada pocillo a 620 nm y 665 nm seguido de cuantificación de AMPc usando una curva de AMPc patrón.

El aumento de producción AMPc inducido por cada compuesto se normalizó a la cantidad de AMPc producida por serotonina 1000 nM (Sigma).

Todos los compuestos de los ejemplos mostraron actividad agonista del receptor 5HT₄.

Unión de dofetilida en seres humanos

Se prepararon y cultivaron internamente células humanas HEK293S transfectadas con HERG. Las células recogidas se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se homogeneizaron usando un disruptor Polytron PT 1200 manual a máxima potencia durante 20 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 48.000 x g a 4°C durante 20 minutos. Los sedimentos después se resuspendieron, se homogeneizaron y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM (pH 7,4 a 4°C), se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Para la determinación de la concentración de proteínas se usó una alícuota de fracciones de membrana usando el kit de ensayo de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOsx (Wallac).

Los ensayos de unión se realizaron en un volumen total de 200 μ l en placas de 96 pocillos. Veinte μ l de compuestos de ensayo se incubaron con 20 μ l de [^{3} H]-dofetilida (Amersham, final 5 nM) y 160 μ l de homogeneizado de membrana (25 μ g de proteína) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó por dofetilida 10 μ M a la concentración final. La incubación se interrumpió por filtración rápida al vacío sobre un filtro Betaplate GF/B prehumedecido al 0,5% usando un aparato para recoger células Skatron con Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4 a 4°C. Los filtros se secaron, se introdujeron en bolsas de muestra y se rellenaron con Betaplate Scint. La radiactividad unida al filtro se cuantificó por recuento en un contador Wallac Betaplate.

Ensayo de I_{HERG}

Se usaron células HEK293 que expresan el canal de potasio HERG de forma estable para un estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en las células HEK puede encontrarse en otras referencias (Z. Zhou y col., 1998, Biophysical Journal, 74, pág. 230-241). Antes del día del experimento, las células se recogieron de los matraces de cultivo y se colocaron en cubreobjetos de vidrio en medio MEM convencional con FCS al 10%. Las células de las placas se almacenaron en un incubador a 37°C manteniendo una atmósfera de O₂ al 95%/CO₂ al 5%. Las células se estudiaron entre 15-28 horas después de la recogida.

Las corrientes HERG se estudiaron usando técnicas de fijación de voltaje convencionales en el modo de la célula entera. Durante el experimento, las células se sometieron a una superfusión con una solución externa convencional con la siguiente composición (mM): NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2;

MgCl₂, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Los registros de células enteras se realizaron usando un amplificador de fijación de voltaje y pipetas de parche que tienen una resistencia de 1-3 MOhm cuando se rellenan con la solución interna patrón con la siguiente composición (mM): KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA, 5, pH 7,2 con KOH. Sólo aquellas células con resistencias de acceso por debajo de 15 MΩ y resistencias al cierre > 1 GΩ se aceptaron para el experimento posterior. La compensación de resistencia en serie se aplicó hasta un máximo del 80%. No se realizó ninguna resta por escape. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependía del tamaño de las corrientes registradas y del nivel de compensación de resistencia en serie que puede usarse de manera segura. Después de lograr la configuración de células enteras suficiente para la diálisis de la célula con solución pipeteada (> 5 min), se aplicó un protocolo convencional de voltaje a la célula para provocar corrientes de membrana. El protocolo de voltaje es el siguiente. La membrana se despolarizó desde un potencial de soporte de -80 mV a +20 mV durante 1000 ms. A esto le siguió una rampa de descenso de voltaje (velocidad 0,5 mV mseg⁻¹) hasta el potencial de soporte. El protocolo de voltaje se aplicó a una célula de forma continua durante el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió una amplitud máxima de corriente de aproximadamente -40 mV durante la rampa. Una vez obtenidas las respuestas provocadas de corriente estables en la solución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en solución externa patrón) durante 10-20 minutos mediante una bomba peristáltica. Siempre que hubo cambios mínimos en la amplitud de la respuesta de corriente provocada en el estado de control con vehículo, se aplicó el compuesto de ensayo a una concentración 0,3, 1, 3 o 10 μM durante un periodo de 10

187

minutos. El periodo de 10 minutos incluía el tiempo durante el cual la solución suministradora estaba pasando a través del tubo procedente del depósito de la solución a la cámara de registro por medio de la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución de compuesto fue mayor de 5 minutos después de que la concentración de fármaco en el pocillo de la cámara alcanzase la concentración pretendida. Hay reversibilidad. Finalmente, las células se expusieron a una dosis alta de dofetilida (5 μ M), un bloqueante específico de IKr, para evaluar la corriente insensible endógena.

Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente ($23 \pm 1^\circ\text{C}$).

10 Las corrientes de membrana provocadas se registraron en tiempo real en un ordenador, se filtraron a 500-1KHz (Bessel -3dB) y se muestrearon a 1-2KHz usando el amplificador de fijación de voltaje y un software específico para análisis de datos. La amplitud máxima de corriente, que tuvo lugar alrededor de los -40 mV, se midió posteriormente en el ordenador.

15 La media aritmética de los diez valores de amplitud se calculó en condiciones de control y en presencia de fármaco. El porcentaje de reducción de I_N en cada experimento se obtuvo con el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula: $I_N = (1 - I_0/I_C) \times 100$, donde I_0 es el valor medio de corriente en presencia de fármaco e I_C es el valor medio de corriente en condiciones de control. Se realizaron experimentos distintos para cada concentración de fármaco o control frente a tiempo y la media aritmética de cada experimento se define como el resultado del estudio.

Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Los compuestos de ensayo (1 μ M) se incubaron con MgCl_2 3,3 mM y
25 HLM 0,78 mg/ml (HL101) en tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C .

148

en placas de 96 pocillos hondos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, uno sin P450 y otro con P450. Sólo se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo P450 a los valores de tiempo 0, 10, 30 y 60 minutos, donde 0 minutos indica el momento en el que se añadió el NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo sin P450 a -10 y 65 minutos. Las alícuotas recogidas se extrajeron con una solución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. La proteína precipitada se centrifugó (2000 rpm, 15 minutos). La concentración de compuesto en el sobrenadante se midió con el sistema LC/MS/MS.

El valor de semivida se obtuvo representando el logaritmo natural de la relación máxima de área de compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea que mejor se ajusta a los puntos proporciona la velocidad de metabolismo (k). Ésta se transformó en el valor de semivida usando las siguientes ecuaciones:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k$$

Modelo de procedimiento de vaciado gástrico en ratas:

Los efectos de los compuestos sobre el vaciado gástrico de ratas se examinaron por el procedimiento modificado de D.A. Droppleman y col. (J. Pharmacol. Methods 4, 227-230 (1980)). La comida de ensayo, una comida calórica sin grasa, se preparó de acuerdo con el procedimiento de S. Ueki y col. (Arzneim.-Forsch./Drug Res. 49 (II), 618-625 (1999)). Se compraron ratas IGS-SD (macho, 7w, 230-270 g) en Charles River Japan (Atsugi). Estas ratas se usaron en los experimentos después de una semana de aclimatación. En los experimentos, la ratas se dejaron en ayunas 15 horas antes de los

experimentos pero se les permitió acceso libre al agua. Cuarenta y cinco minutos antes del comienzo del experimento, se retiró el agua de la jaula para evitar que las ratas bebiesen agua. Cinco minutos antes de la administración de la comida de ensayo, se administraron compuestos de ensayo, cisaprida o vehículo por una vía apropiada a las ratas (n=8-10) en un volumen de 0,1 ml por 100 g de peso corporal. Como control positivo para el experimento se usó cisaprida (3 mg/kg). Las ratas recibieron 3 ml de la comida de ensayo por medio de una sonda y se devolvieron a las jaulas. Treinta minutos después de la administración de la comida, las ratas se sacrificaron por exposición a CO₂.

10 Después de una laparotomía en la línea central, el estómago se ligó al esfínter esofágico inferior (LES) y al píloro. Después, el estómago se retiró y se pesó (A). Después de abrir y aclarar el estómago con solución salina al 0,9%, se secó la superficie con el tejido para retirar cualquier exceso de líquido y se pesó otra vez (B). Después de descartar las ratas que habían comido heces o

15 en las que se había producido un fallo artificial, la velocidad de vaciado gástrico de los animales individuales se calculó con la fórmula:

$$\text{velocidad de VG (\%)} = (A-B) / \text{peso de la comida de ensayo.}$$

Motilidad gástrica en perros conscientes:

La operación quirúrgica en perros se realizó mediante el procedimiento modificado de Z. Itoh y col. (Gastroenterol. Jpn., 12, 275-283 (1977). Los efectos de los compuestos de ensayo sobre la motilidad gástrica en perros se examinaron por el procedimiento modificado de N. Toshida y col. (J.Pharmacol.Exp/Ther., 257, 781-787 (1991)).

20

Evaluación en ayunas: A los animales se les había implantado de forma crónica un transductor de fuerza con indicador de tensión en el cuerpo gástrico

25

y se les dejó en ayunas durante la noche previa al experimento. La motilidad gástrica se registró continuamente mediante un sistema de telemetría durante 8 horas después de la administración del compuesto. Para cuantificar el cambio en la motilidad gastrointestinal, el índice motor se determinó como el área bajo las curvas de contracción durante cada periodo de 2 horas dividida por la altura máxima de la contracción migratoria interdigestiva.

Evaluación en estado postprandial: A los animales se les había implantado de forma crónica un transductor de fuerza con indicador de tensión en el cuerpo gástrico y se les dejó en ayunas la noche antes del experimento. La motilidad postprandial se indujo alimentando a los animales con una comida sólida (100 gramos) y el compuesto se administró 2 horas después. La motilidad gástrica se registró continuamente mediante un sistema de telemetría durante 8 horas después de la administración del compuesto. El índice motor se determinó para cuantificar el cambio en motilidad gastrointestinal como el área bajo las curvas de contracción durante cada periodo de 1 hora dividido por el área bajo las curvas de contracción durante 1 h antes de la administración del compuesto.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral o tópica a mamíferos. En general, estos compuestos se administran de la forma más deseable a seres humanos en dosis en el intervalo de 0,3 mg a 750 mg por día, preferiblemente de 10 mg a 500 mg por día, aunque existirán necesariamente variaciones dependiendo del peso y estado de salud del sujeto que se esté tratando, la enfermedad que se esté tratando y la vía particular de administración seleccionada. Sin embargo, por ejemplo, para el tratamiento de la inflamación se emplea de la forma más deseable un

nivel de dosificación que esté en el intervalo de 0,06 mg a 2 mg por kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías indicadas anteriormente y tal administración puede realizarse en una o en múltiples dosis. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma en comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, nebulizadores, cremas, pomadas balsámicas, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse de forma adecuada. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación en niveles de concentración que están en el intervalo de 5% a 70% en peso, preferiblemente de 10% a 50% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dipotásico y glicina junto con diversos disgregantes tales como almidón y, preferiblemente, almidón de maíz, patata o tapioca, ácido alginico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica.

Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son habitualmente muy útiles para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina; los
5 materiales preferidos en relación con esto incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o pigmentos y, si se desea, también emulsionantes y/o agentes de
10 suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuate o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben estar convenientemente
15 reguladas con un tampón (preferiblemente $\text{pH} > 8$) si es necesario y convertir primero el diluyente líquido en isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles
20 se logra fácilmente con técnicas farmacéuticas convencionales que conocen bien los especialistas en la técnica. Adicionalmente, también es posible administrar los compuestos de la presente invención por vía tópica al tratar afecciones inflamatorias de la piel y esto puede hacerse preferiblemente por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, pomadas y similares de acuerdo con la
25 práctica farmacéutica convencional.

Ejemplos

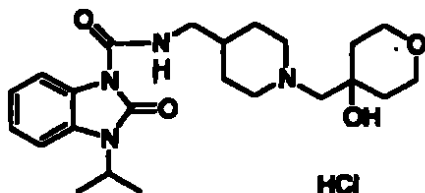
La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se indique lo contrario, todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del disolvente se realizó usando un rotavapor a presión reducida con un baño a temperatura de hasta 60°C; las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan solamente como ilustración; los puntos de fusión (pf) dados no están corregidos (el polimorfismo puede generar distintos puntos de fusión); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se comprobó mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas TLC recubiertas previamente con gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ o placas HPTLC precubiertas con Merck NH₂ F₂₅₄), espectrometría de masa, resonancia magnética nuclear (RMN), espectro de absorción de Infrarrojos (IR), microanálisis o patrones de difracción de rayos X en polvo (PXRD). Los rendimientos se dan solamente con propósitos ilustrativos. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (malla 230-400 ASTM) o Fuji Silysia Chromatorex® DU3050 (Amino Type, 30-50 µm). Los datos de espectro de masas de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters) o un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL). Los datos de espectro de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD2 (Waters) o en un espectrómetro de masas Quattro II (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o a 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 300) usando cloroforno deuterado (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolvente a menos que se

indique lo contrario, en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho, etc. El espectro IR se midió con un espectrómetro de infrarrojos Shimazu (IR-470).

- 5 Las rotaciones ópticas se midieron usando un Polarímetro Digital JASCO DIP-370 (Japan Spectroscopic CO, Ltd.). Los patrones PXRD se determinaron usando un difractómetro de rayos X en polvo Rigaku RINT-TTR equipado con un cambiador automático de muestras, un goniómetro 2 teta-teta, ranuras de divergencia de rayos, un monocromador secundario y un contador de
- 10 escintilación. La muestra se preparó para el análisis envasando el polvo en un recipiente para muestra de aluminio. La muestra se centrifugó a 60,00 rpm y se escaneó a 4°/min. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; pe (punto de ebullición, pf (punto de fusión), l (litros), ml (mililitros), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente(s)).

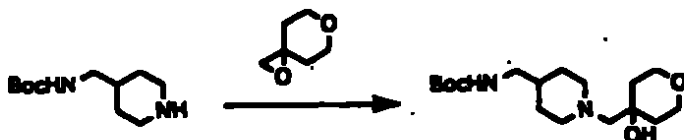
15 **EJEMPLO 1:**

Clorhidrato de N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



Etapa 1: ((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-

- 20 **il)metil)carbamato de terc-butilo**



A una solución agitada de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (22,3 g, 104 mmol) en metanol se le añadió 1,6-dioxespiro[2.5]octano (14,2 g, 124 mmol, Satyamurthy, Nagichettiar y col., *Phosphorus Sulfur*, 1984, 19, 113) a temperatura ambiente.

5 Después, la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. Los componentes volátiles se retiraron por evaporación y el aceite viscoso resultante se precipitó con una mezcla de hexano y éter dietílico. El precipitado se recogió por filtración y recristalizó con una mezcla de hexano y 2-propanol dando el compuesto del título 14,2 g (42%) en forma de polvo incoloro.

10 EM (ESI) m/z : 329 ($M + H^+$).

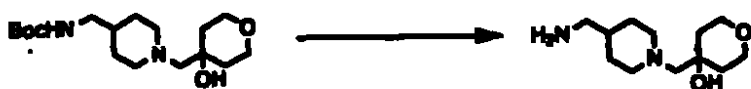
pf: 104°C

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 1,23-1,31 (2H, m), 1,44 (9 H, s), 1,51-1,69 (8 H, m), 2,27-2,38 (4H, m), 2,83-2,88 (2H, m), 3,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,70-3,85 (4H, m).

Anal. Calcd. para $C_{17}H_{32}N_2O_4$: C, 62,17; H, 9,82; N, 8,53. Encontrado: C, 62,07;

15 H, 9,92; N, 8,58.

Etapas 2. 4-[(4-(aminometil)piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol



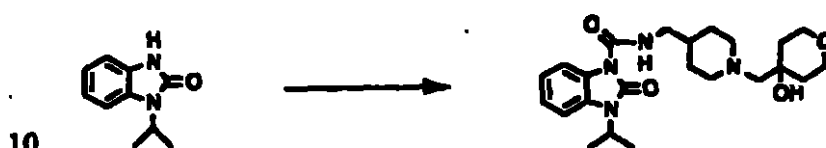
A una solución de ({1-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (50,28 g, 153 mmol) en metanol se le añadió
 20 HCl 4N en dioxano (200 ml, 800 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 horas, los materiales volátiles se retiraron por evaporación. El material amorfo resultante se precipitó con éter dietílico/metanol (5:1). El precipitado se recogió y añadió gradualmente a NaOH acuoso 6N refrigerado en hielo (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano/metanol (10:1) 4 veces. La fase orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró dando 24,90 g (99%) del compuesto del título en forma de un material amorfo pardo claro.

EM (ESI) m/z 229 ($M + H^+$).

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,19-1,28 (2H, m), 1,44-1,63 (8H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 2,32 (2H, s), 2,35 (2H, t, $J = 11,0$ Hz), 2,57 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 2,85-2,90 (2H, m), 3,70-3,81 (4H, m).

Etapa 3. N -([1-([4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



A una mezcla agitada de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (*J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2870-2880) (23,0 g, 130 mmol) y trietilamina (54,6 ml, 392 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió trifosgeno (38,8 g, 130 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) gradualmente a temperatura ambiente.

15 Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió una solución de 4-([4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol (etapa 2 del Ejemplo 1) (24,9 g, 109 mmol) y trietilamina (45 ml, 109 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a la mezcla. Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 6 horas. Después de enfriar, se añadió una disolución acuosa saturada

20 de NaHCO_3 a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 4). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se cromatografió en una columna de aminopropil-gel

de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) dando 31,3 g (67%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,80 (1H, t s, J = 6,0 Hz), 8,06 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,19 (1H, dt, J = 1,5, 7,7 Hz), 7,12 (1H, dt, J = 1,3, 7,7 Hz), 4,64 (1H, septeto, J = 7,0 Hz), 4,08 (1H, s s), 3,68-3,44 (4H, m), 3,19 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,89 (2H, m), 2,20 (2H, s s), 2,09 (2H, m), 1,68-1,10 (9H, m), 1,47 (6H, d, J = 7,0 Hz).

EM (ESI) m/z: 431 (M + H⁺).

Anal. Calcd. para C₂₃H₃₄N₄O₄: C, 64,16; H, 7,96; N, 13,01. Encontrado: C, 64,13; H, 7,97; N, 12,99.

10 Etapa 4. Clorhidrato de N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

A una solución agitada de N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida (27,0 g, 62 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió HCl-metanol al 10% (100 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, los materiales volátiles se retiraron por evaporación. El material amorfo resultante se precipitó con etanol/éter dietílico. El precipitado se recristalizó en etanol/éter dietílico (1:1) dando 26,5 g (90%) del compuesto del título en forma de polvo incoloro.

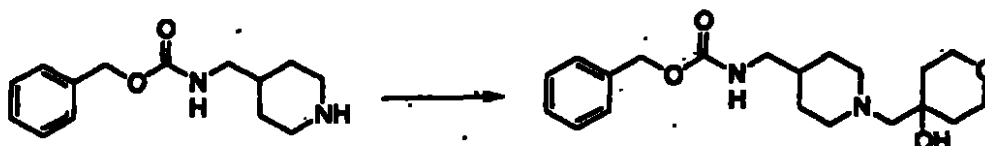
20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,49 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,50-1,70 (4H, m), 1,76-1,91 (5H, m), 3,00-3,12 (3H, m), 3,15-3,45 (3H, m), 3,60-3,70 (6H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 5,46-5,49 (1H, m), 7,13 (1H; t, J = 7,8 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,86 (1H, m), 9,61-9,81 (1H, m).

25 EM (ESI) m/z: 431 (M+H⁺).

Anal. Calcd. para $C_{23}H_{35}N_4O_4Cl$: C, 59,15; H, 7,55; N, 2,00. Encontrado: C, 58,81; H, 7,57; N, 11,85.

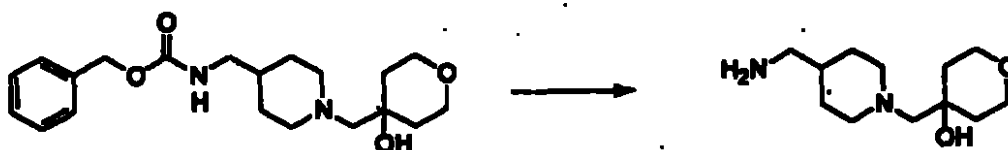
A continuación se describe una ruta alternativa para sintetizar 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol

5 Etapa 1. ((1-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil)carbamato de bencilo



Una mezcla de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de bencilo (7,77 g, 31,3 mmol, Bose, D. Subhas y col., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 6903) y 1,6-dioxespiro[2.5]octano (4,29 g, 37,6 mmol, Satyamurthy, Nagichettiar y col., *Phosphorus Sulfur*, 1984, 19, 113) en metanol (93 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:20) dando 5,60 g (49%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

15 Etapa 2. 4-[[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol



Una mezcla de ((1-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil)carbamato de bencilo (5,60 g, 15,5 mmol, etapa 1) y paladio sobre carbono activado (10% en peso, 1,20 g) en metanol (250 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, la mezcla se filtró a través

- de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío dando 3,30 g (94%) del compuesto del título en forma de aceite ligeramente amarillo.

A continuación se proporciona otra ruta para sintetizar 4-[(4-(aminometil)piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol.

5 Etapas 1. 1-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-carboxamida

La mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,791 g, 3,52 mmol) y NaOH acuoso 2N (1,76 ml, 3,52 mmol) en acetonitrilo (1,62 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después, a la mezcla se le añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,324 g, 3,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3
10 horas. Se añadió NaCl acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

Después de la retirada del disolvente, se añadieron MeOH (1,62 ml) e isonipecotamida (0,381 g, 2,88 mmol) al residuo, la mezcla se agitó a 75°C
15 durante 14 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recristalizó en MeOH-acetonitrilo dando 0,484 g (2,00 mmol) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,19 (s a, 1H), 6,69 (s a, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,70-3,50 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,15-1,85 (m, 3H), 1,65-1,50
20 (m, 6H), 1,40-1,25 (m, 2H).

Etapas 2. Tosilato de 4-[(4-(Aminometil)piperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol

A una suspensión agitada de NaBH₄ (0,505 g, 13,2 g) en trietilenglicol dimetil éter (12,8 ml) se le añadió gota a gota la solución de 1-[(4-
25 hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-carboxamida (0,640 g, 2,64

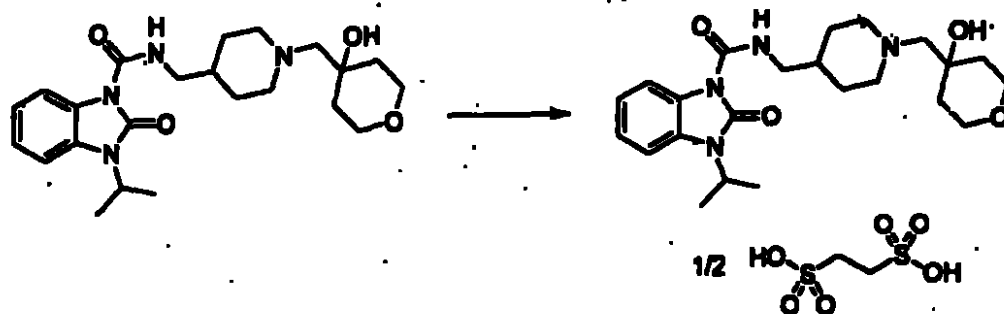
mmol) y AcOH (0,765 ml, 13,2 mmol) en trietilenglicol dimetil éter (3,2 ml) a 80°C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 2N hasta que el pH tenía un valor < 3, después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadió 5 CH₂Cl₂ (30 ml) y NaOH acuoso 2N hasta que el valor del pH de la fase acuosa era > 10. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

A la solución residual (compuesto del título en trietilenglicol dimetil éter) se le añadió la solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,408 g, 2,11 10 mmol) en MeOH (1,28 ml) a 60°C, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos aparecidos se recogieron por succión y se lavaron con hexano dando el compuesto del título (0,340 g, 0,849 mmol) en forma de sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s a, 2H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,15-7,05 15 (m, 2H), 4,11 (s a, 1H), 3,70-3,45 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,68 (d, J = 7,0, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 2,07 (t, J = 11,0, 2H), 1,65-1,45 (m, 4H), 1,55-1,35 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 2H).

EJEMPLO 2

Hemiedisilato de *N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-*il*)metil]piperidin-4- 20 *il*)metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-1-carboxamida



A una solución agitada de *N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-
 il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-
 5 carboxamida 1,51 g, (3,51 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y metanol (10ml)
 se le añadió una solución de ácido 1,2-etanodisulfónico dihidrato 397 mg (1,75
 mmol) en metanol (5,0 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 5 horas a
 temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la primera tanda se secó al vacío
 durante 5 horas a 100°C dando 1,78 g de producto en bruto. Se disolvieron
 1,61 g de producto en bruto en metanol (20 ml) y se añadió acetato de etilo (20
 10 ml) a la solución. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas a
 temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el cultivo se secó al vacío durante 4
 horas a 100°C dando el compuesto del título 1,13 g (61%) en forma de cristales
 incoloros.

EM (ESI) m/z : 431 ($M+H^+$).

15 pf: 233°C

IR (KBr) ν : 2866, 1738, 1683, 1558, 1373, 1217, 1028, 758 cm^{-1} .

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,96 (0,25H, s a), 8,85 (1H, t a, $J = 8,0$ Hz), 8,61 (0,75H,
 s a), 8,06 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,21 (1H, dt, $J = 1,3, 7,7$ Hz), 7,13 (1H, dt, $J =$

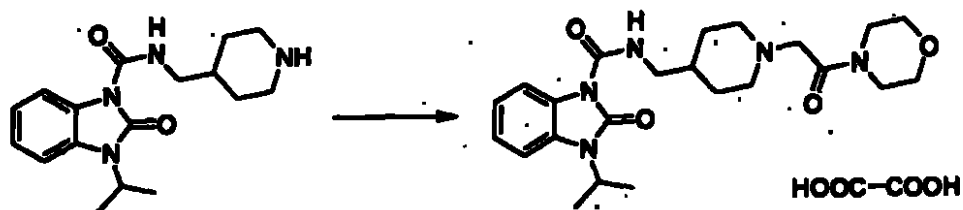
1,2, 7,7 Hz), 5,26 (1H, s a), 4,65 (1H, septete, J = 7,0 Hz), 3,74-2,92 (12H, m), 2,64 (2H, s), 2,00-1,35 (9H, m), 1,47 (6H, d, J = 7,0 Hz).

Anal. Calcd. para $C_{22}H_{34}N_4O_4 \cdot 0,5 C_2H_6O_6S_2$: C, 54,84; H, 7,09; N, 10,66; S, 6,10. Encontrado: C, 54,50; H, 7,24; N, 10,60; S, 6,08.

5 ángulo de patrón PXRD (2-Teta°): 10,2, 11,9, 16,3, 17,3, 17,6, 21,8, 24,2.

EJEMPLO 3

Monooxalato de 3-isopropil-N-[[1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al mostrado en la Etapa 3 de la Preparación 1 usando 4-(cloroacetil)morfolina (B.G. Hazra; V.S. Pore; S.P. Maybhat, *Org. Prep. Proceed. Int.*, 1989, 21, 355-8).

EM (ESI) m/z: 440 (M+H⁺).

15 pf: 194,2 °C

IR (KBr) V: 3443, 2934, 1765, 1728, 1686, 1659, 1612, 1551 cm⁻¹.

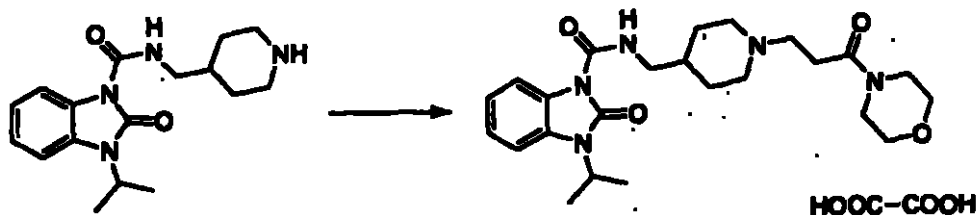
¹H-RMN (CDCl₃) (sal libre) δ: 9,00-8,88 (1H, m), 8,30-8,22 (1H, m), 7,23-7,12 (3H, m), 4,78-4,62 (1H, m), 3,66 (4H, s), 3,70-3,58 (4H, m), 3,32 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,15 (2H, s); 2,94-2,84 (2H, m), 2,14-2,01 (2H, m), 1,86-1,23 (5H, m), 1,56
20 (6H, d, J = 7,0 Hz).

^1H -RMN (DMSO- d_6) (forma de sal) δ : 8,92-8,80 (1H,m), 8,07 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,26-7,08 (2H,m); 4,76-4,56 (1H, m), 4,10-2,60 (18H, m), 1,90-1,40 (3H, m), 1,49 (6H, d, $J = 6,9\text{Hz}$).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$: C, 56,27; H, 6,61; N, 13,13. Encontrado: C, 56,25; H, 6,82; N, 12,98.

EJEMPLO 4

Monooxalato de 3-isopropil-*N*-[1-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida



10 A una mezcla de 3-isopropil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (150 mg, 0,474 mmol) y 4-(3-cloropropanoil)morfolina (G. Mattalia; C. Serafini; U. Bucciarelli, *Farmaco, Ed. Sci.*, 1976, 31, 457-67) (300 mg, 1,185 mmol) en 4,7 ml de *N,N*-dimetilformamida se le añadió trietilamina (0,23 ml, 1,659 mmol) y yoduro sódico (178 ml, 1,185

15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 días. Después, la mezcla de reacción se concentró por evaporación. El residuo se diluyó con NaHCO_3 acuoso 10 ml, se extrajo con diclorometano 30 ml tres veces. El extracto combinado se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La TLC preparativa (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol} = 10/1$) produjo un aceite pardo amorfo 130 mg

20 (60%). El material amorfo (130 mg) se disolvió en 3 ml de metanol y se acidificó con una solución de 24 mg de ácido oxálico en 2 ml de MeOH. La mezcla se

concentró. La cristalización del residuo resultante con AcOEt-EtOH produjo un material amorfo blanco 107 mg en forma de compuesto del título.

EM (ESI) m/z : 458 ($M+H^+$)

IR (KBr) ν : 3443, 2941, 1732, 1697, 1686, 1647, 1638, 1558 cm^{-1} .

5 ^1H -RMN (CDCl_3) (base libre) δ : 9,08-8,94 (1H, a), 8,24-8,19 (1H, m), 7,26-7,10 (3H, m), 4,76-4,64 (1H, m), 3,75-2,80 (10H, m), 2,60-1,30 (13H, m), 1,56 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

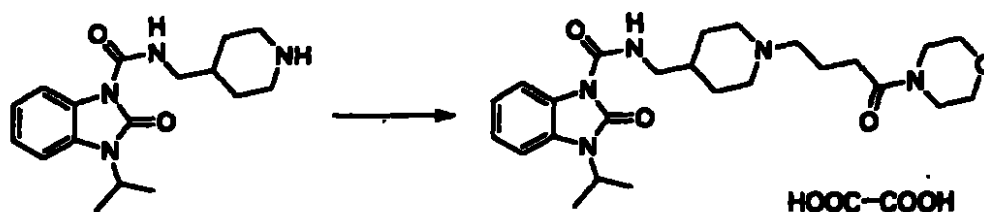
^1H -RMN (CDCl_3) (forma de sal) δ : 9,10-9,00 (1H, m), 8,27-8,17 (1H, m), 7,33-7,12 (3H, m), 4,87-4,62 (1H, m), 3,78-2,65 (16H, m), 2,20-1,60 (7H, m), 1,56
10 (6H, d, $J = 6,9$ Hz).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_8 \cdot 0,9\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$: C, 51,21; H, 6,40; N, 10,74.

Encontrado: C, 50,90; H, 6,26; N, 11,13.

EJEMPLO 5

Monooxalato de 3-isopropil-*N*-[[1-(4-morfolin-4-il-4-oxobutil)piperidin-4-
15 il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-1-carboxamida



El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 4 usando 4-(4-cloro-butiril)morfolina (Schlesinger, Prill; B.G. Hazra; *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956, 78, 6123-6124).

20 EM (ESI) m/z : 472 ($M+H^+$)

IR (KBr) ν : 3443, 1728, 1686, 1647-1616, 1551 cm^{-1} .

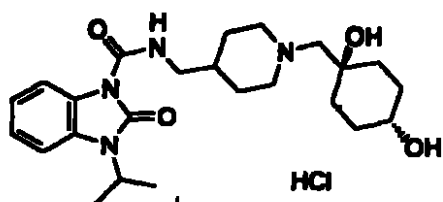
^1H -RMN (CDCl_3) (base libre) δ : 9,02-8,88 (1H, m), 8,31-8,20 (1H, m), 7,22-7,04 (3H, m), 4,80-4,60 (1H, m), 3,66-3,56 (8H, m), 3,40-3,22 (2H, m), 3,00-2,88 (2H, m), 2,50-2,30 (6H, m), 2,00-1,20 (7H, m), 1,57 (6H, d, $J = 7,1$ Hz).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) (forma de sal) δ : 8,93-8,79 (1H, m), 8,07 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,27-7,08 (2H, m), 4,75-4,58 (1H, m), 4,47-2,30 (18H, m), 1,90-0,90 (7H, m), 1,49 (6H, d, $J = 6,9$ Hz).

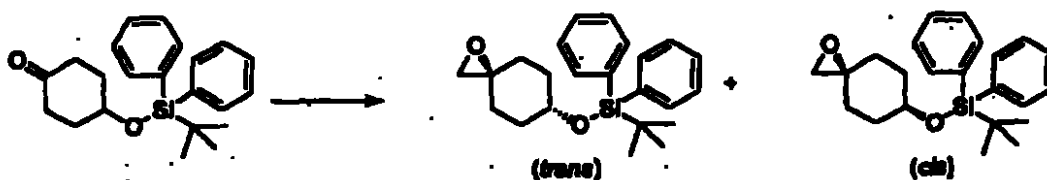
Anal. Calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 57,74; H, 7,00; N, 12,47. Encontrado: C, 57,72; H, 7,03; N, 12,32.

EJEMPLO 8

- 10 Clorhidrato de *N*-{1-[(*trans*-1,4-dihidrohexil)metil][piperidin-4-il]metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida



Etapa 1. (1-Oxespиро[2.5]oct-6-loxi)difenilsilano de *tert*-butilo



- 15 A una suspensión agitada de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 441 mg, 11,0 mmol) en DMSO (7 ml) se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (2,53 g, 11,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 4-[(*tert*-butil(difenil)silil)oxi]ciclohexanona (Okamura, William H. y col., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 600-610, 3,53 g, 10,0 mmol) en DMSO (35 ml) a
- 20

temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con éter dietílico (200 ml x 4). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo (1:10) y después se purificó con PTLC eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo (1:15) dando 459 mg (13%, *trans*) y 390 mg (11%, *cis*) del compuesto del título en forma de aceite incoloro, respectivamente.

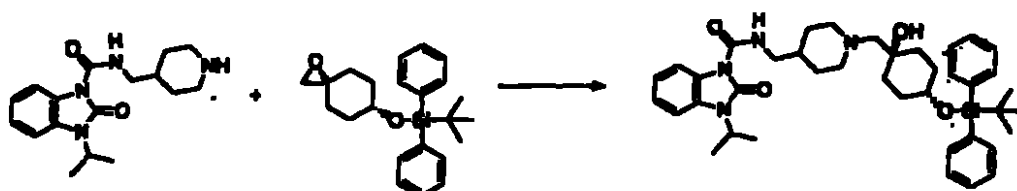
(*trans*)

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,70-7,66 (4H, m), 7,46-7,35 (6H, m), 4,03-3,97 (1H, m), 2,63 (2H, s); 2,07-1,63 (8H, m), 1,08 (9H, s).

(*cis*)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,70-7,65 (4H, m), 7,46-7,35 (6H, m), 3,97-3,83 (1H, m), 2,58 (2H, s), 1,83-1,37 (8H, m), 1,07 (9H, s).

15 Etapa 2. N-([1-((*trans*-4-*tert*-butil(difenil)silil)oxi-1-hidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



Una mezcla de [(3R,6R)-1-oxaespíro[2.5]oct-6-iloxi]difenilsilano de *tert*-
 20 butilo (etapa 1, isómero *trans*, 283,0 mg, 0,772 mmol) y 3-isopropil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida (Preparación 1, etapa 2, 2,48 g, 0,0194 mol) en MeOH (4 ml) se calentó a 50°C con agitación durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó para

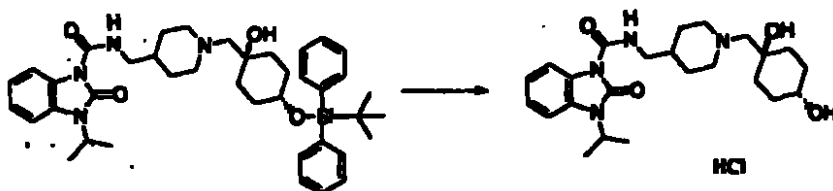
retirar el disolvente y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/*n*-hexano (1:10) y después con metanol/diclorometano (1:20) dando 308,1 mg (58%) del compuesto del título en forma de jarabe incoloro.

5 EM (ESI) m/z 683 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 8,93 (1H, m), 8,32-8,23 (1H, m), 7,72-7,60 (4H, m), 7,46-7,32 (6H, m), 7,22-7,10 (3H, m), 4,80-4,62 (1H, m), 3,96 (1H, m), 3,31 (2H, t, $J = 6,26$ Hz), 2,92 (2H, d, $J = 10,88$ Hz), 2,45-2,29 (4H, m), 1,85-1,65 (6H, m), 1,65-1,43 (9H, m, incluyendo 6H, d, $J = 7,09$ Hz a 1,56 ppm), 1,43-1,25 (4H, m), 1,06 (9H, s).

10

Etapas 3 Clorhidrato de *N*-([1-([*trans*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida



Una mezcla de *N*-([1-([*trans*-4-[*tert*-butil(difenil)silil]oxi-1-

15 hidroxiciclohexil]metil]piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (234 mg, 0,343 mol) y solución de HCl de MeOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (30 ml x 3 veces) y la fase orgánica
20 combinada se secó sobre Na_2SO_4 . La retirada del disolvente dio un residuo que se cromatografió en una columna de gel de sílice-NH eluyendo con acetato de etilo/*n*-hexano (1:1-2:1) dando 140,1 mg (92%) del compuesto del título en forma de jarabe incoloro.

EM (ESI) m/z : 445 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 8,93 (1H, t a, $J = 5,87$ Hz), 8,32-8,20 (1H, m), 7,25-7,03 (3H, m), 4,80-4,62 (1H, m), 3,94 (1H, m), 3,31 (2H, t, $J = 6,10$ Hz), 2,89 (2H, d a, $J = 11,53$ Hz), 2,36 (2H, s), 2,34 (2H, t, $J = 11,86$ Hz), 2,00-1,85 (2H, m),
 5 1,82-1,25 (18H, m, incluyendo 6H, d, $J = 7,09$ Hz a 1,56 ppm).

140,1 mg de este jarabe se disolvieron en una solución de HCl en MeOH (4 ml), se concentró y se secó al vacío a 50°C durante 5 horas dando 139,2 mg del compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo.

EM (ESI) m/z : 445 ($M+H^+$).

10 ^1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ : 9,35-8,75 (1H, m), 8,86 (1H, t, $J = 6,59$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 7,74$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 7,58$ Hz), 7,22 (1H, dt, $J = 1,15$ Hz, 7,42 Hz), 7,14 (1H, dt, $J = 1,32$ Hz, 7,74 Hz), 5,04 (1H, s a), 4,75-4,45 (1H, m), 3,70 (1H, s a), 3,59 (2H, d, $J = 11,70$ Hz), 3,50-2,90 (8H, m), 1,90-1,57 (8H, m), 1,57-1,30 (10H, m, incluyendo 6H, d, $J = 6,92$ Hz a 1,49 ppm).

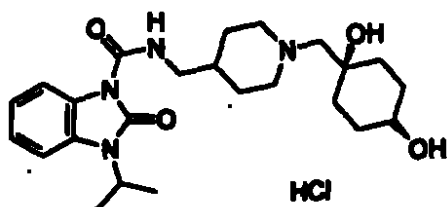
15 IR (KBr): 3285, 2936, 2677, 1728, 1686, 1611, 1549, 1481, 1375, 1298, 1204, 1157, 1101, 1018, 762 cm^{-1} .

Anal. Calcd para $C_{24}H_{38}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: C, 57,76; H, 7,88; N, 11,23.
 Encontrado: C, 57,54; H, 7,90; N, 11,21.

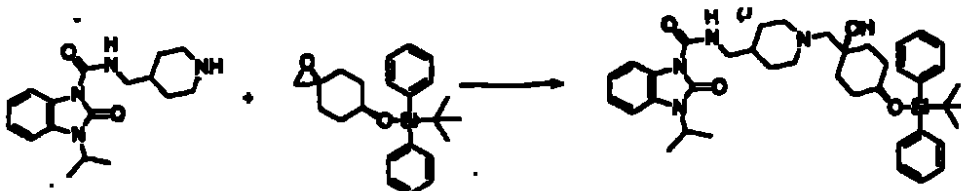
Ángulo de patrón PXRD (2-Theta°): 8,3, 14,5, 17,7, 18,3, 19,1, 26,4, 27,5.

20 EJEMPLO 7

Clorhidrato de *N*-({1,4-dihidroxíciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-1-carboxamida



Etapas 1. N-((1-((cis-4-(tert-butyl(diphenyl)siloxy)-1-hidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



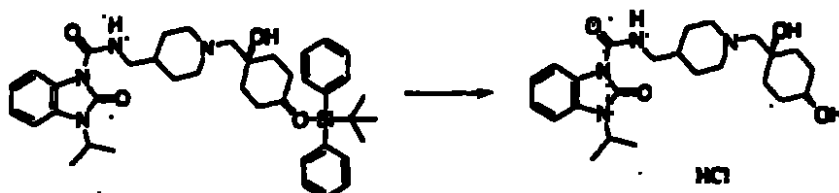
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 6 usando *tert*-butil[(3*S*,6*S*)-1-oxaespиро[2.5]oct-6-iloxy]difenilsilano (Ejemplo 6, Etapa 1, isómero *cis*, 311,0 mg, 0,848 mmol) en lugar de *tert*-butil[(3*R*,6*R*)-1-oxaespиро[2.5]oct-6-iloxy]difenilsilano.

10 EM (ESI) m/z : 683 ($M+H^+$)

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 8,91 (1H, t, $J = 5,87$ Hz), 8,30-8,22 (1H, m), 7,72-7,63 (4H, m), 7,45-7,30 (6H, m), 7,20-7,10 (3H, m), 4,80-4,63 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,29 (2H, t, $J = 6,24$ Hz), 2,83 (2H, d, $J = 11,74$ Hz), 2,26 (2H, t, $J = 11,55$ Hz), 2,18 (2H, s), 1,85-1,65 (4H, m), 1,65-1,50 (11H, m, incluyendo 6H, d, $J = 7,15$ Hz a

15 1,56 ppm), 1,40-1,30 (2H, m); 1,15-1,00 (11H, m, incluyendo 9H, s, 1,05 ppm).

Etapas 2. Clorhidrato de N-((1-((cis-1,4-dihidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 6 usando *N*-([1-((*cis*-4-[*tert*-butil(difeníl)silil]oxi-1-hidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il]metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (295,0 mg, 0,432 mmol) en lugar de *N*-([1-((*trans*-4-[difeníl(trimetilsilil)metoxi]-1-hidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il]metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida.

EM (ESI) m/z : 445 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 8,93 (1H, t a, $J = 5,60$ Hz), 8,31-8,22 (1H, m), 7,25-7,10 (3H, m), 4,80-4,62 (1H, m), 3,63-3,49 (1H, m), 3,31 (2H, t, $J = 6,10$ Hz), 2,89 (2H, d a, $J = 11,54$ Hz), 2,33 (2H, dt, $J = 1,81$ Hz, 11,70 Hz), 1,85-1,60 (16H, m, incluyendo 6H, d, $J = 7,09$ Hz a 1,57 ppm), 1,45-1,18 (4H, m).

165,7 mg de este jarabe se disolvieron en una solución de HCl en MeOH (4 ml), se concentró y se secó al vacío a 50°C durante 5 horas dando 164,7 mg del compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo.

EM (ESI) m/z : 445 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ : 9,30-8,90 (1H, m), 8,86 (1H, t, $J = 5,93$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 7,58$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 7,58$ Hz), 7,22 (1H, dt, $J = 1,48$ Hz, 7,75 Hz), 7,15 (1H, dt, $J = 1,15$ Hz, 7,74 Hz), 4,75-4,58 (1H, m), 3,70-2,90 (11H, m), 1,90-1,67 (6H, m), 1,67-1,20 (12H, m, incluyendo 6H, d, $J = 6,92$ Hz a 1,49 ppm).

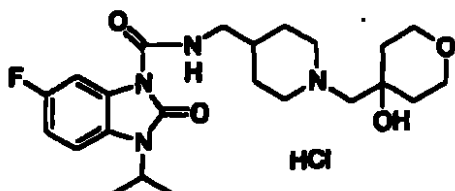
IR (KBr): 3294, 2938, 2673, 1728, 1686, 1611, 1545, 1479, 1375, 1298, 1203, 1158, 1134, 1101, 1051, 762 cm^{-1} .

Anal. Calcd. Para $C_{24}H_{30}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 5H_2O$: C, 54,79; H, 8,05; N, 10,65.

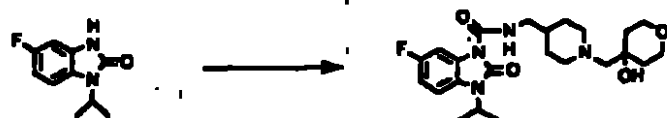
Encontrado: C, 54,75; H, 7,88; N, 10,58.

EJEMPLO 8:

Clorhidrato de 6-Fluoro-N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



Etapas 1. 6-Fluoro-N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 5-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (I. Tapia y col., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2880) y 4-((4-(aminometil)piperidin-1-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (etapa 2 del Ejemplo 1).

15 EM (ESI) m/z : 449 ($M + H^+$).

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 1,12-1,70 (8H, m), 1,55 (6H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,74 (2H, d a, 12,8 Hz), 2,31 (2H, s), 2,35 (2H, t a, $J = 11,9$ Hz), 2,88 (2H, d a, $J = 11,7$ Hz), 3,30 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,70-3,85 (4H, m), 4,62-4,75 (1H, m), 6,90 (1H, td, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 7,02-7,07 (1H, m), 8,05 (1H, dd, $J = 9,5, 2,6$ Hz), 8,85-8,92 (1H, m).

20

Etapa 2. Clorhidrato de 6-fluoro-N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 6-Fluoro-N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida (etapa 1 del Ejemplo 8).

EM (ESI) m/z : 449 ($M+H^+$).

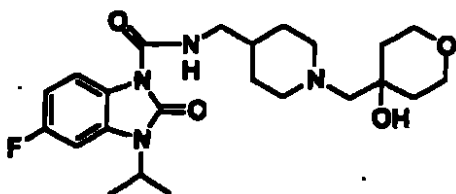
^1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ : 1,46 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,55-1,65 (4H, m), 1,70-1,91 (4H, m), 2,90-3,28 (8H, m), 3,50-3,67 (6H, m), 4,56-4,69 (1H, m), 5,30-5,37 (1H, m), 5,76 (1H, s), 7,08 (1H, td, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 7,44-7,49 (1H, m), 7,85 (1H, dd, $J = 9,5, 2,5$ Hz), 8,81-8,85 (1H, m).

Anal. Calcd. Para $C_{23}H_{34}FN_4O_4Cl$: C, 56,96; H, 7,07; N, 11,55. Encontrado: C, 57,00; H, 7,20; N, 11,43.

Ángulo de patrón PXRD (2-Teta°): 10,0, 14,6, 16,2, 18,5, 23,2, 25,3, 27,3.

EJEMPLO 9:

5-Fluoro-N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



Etapa 1. (5-fluoro-2-nitrofenil)isopropilamina

A una mezcla agitada de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (4,77 g, 30 mmol) y K_2CO_3 (4,14 g, 30 mmol) en THF (30 ml) se le añadió isopropilamina (1,77 g, 30 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Después de agitarse durante 13 horas, los

materiales insolubles se retiraron con una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (5,25 g, 88%) en forma de aceite amarillo pálido.

EM (ESI) m/z : 405 ($M+H^+$).

- 5 ^1H -RMN ($CDCl_3$): δ 8,21 (1H, dd, $J = 9,3, 6,0$ Hz), 6,48 (1H, dd, $J = 11,7, 2,6$ Hz), 6,39-6,29 (1H, m), 3,81-3,66 (1H, m), 1,33 (6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Etapas 2. 6-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

- Una mezcla de (5-fluoro-2-nitrofenil)isopropilamina (Etapas 1 del Ejemplo 9, 5,85 g, 30 mmol) y Pd-C al 10% (600 mg) en MeOH se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. El catalizador se filtró en una capa de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (4,5 g, 28 mmol) y THF (100 ml) y después se agitó a 100°C durante 10 horas. Después de refrigerar, los materiales volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y H_2O .
- 10 Después de la extracción con acetato de etilo (3 veces), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) dando 3,47 g (60%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

- 20 EM (ESI) m/z : 195 ($M+H^+$), 193 ($M-H^+$).

^1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7,06-6,98 (1H, m), 6,90 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 6,62-6,72 (1H, m), 4,83-4,62 (1H, m), 1,54 (6H, d, $J = 7,1$ Hz).

Etapas 3. 5-fluoro-N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

A una mezcla agitada de 6-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (etapa 2 del Ejemplo 9, 0,58 g, 3 mmol) y *p*-nitrofenilcloroformiato (0,66 g, 3,3 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió trietilamina (1,25 ml, 9,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 horas, se añadió una
 5 solución de 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1, 0,75 g, 3,3 mmol) en diclorometano (15 ml) a la mezcla. Después de agitarse durante 4 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Después, la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 0,5N (10 ml) 5 veces y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se cromatografió en
 10 una columna de aminopropil-gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) dando 0,97 g (79%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

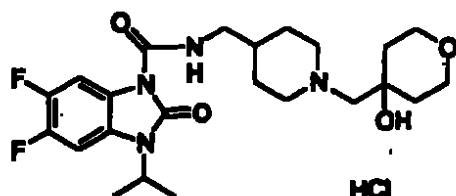
EM (ESI) m/z : 449 ($M+H^+$).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,84-8,74 (1H, m), 8,21-8,11 (2H, m), 7,02-6,91 (2H, m), 4,68-4,56 (1H, m), 3,87-3,72 (4H, m), 3,34-3,25 (2H, m), 2,83-2,82 (2H, m), 2,42-2,25
 15 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,67-1,29 (13H, m).

Anal. Calcd. para C₂₂H₃₃N₄O₄F: C, 61,59; H, 7,42; N, 12,49. Encontrado: C, 61,45; H, 7,33; N, 12,40.

EJEMPLO 10:

Clorhidrato de 5,6-difluoro-*N*-{1-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



Etapa 1. 4,5-difluoro-*N*-isopropil-2-nitroanilina

175

Se disolvieron 4,5-difluoro-2-nitroanilina (3,48 g, 20 mmol), 2,2-dimetoxipropeno (11,9 ml, 100 mmol) y ácido trifluoroacético (1,6 ml, 21 mmol) en tolueno (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió lentamente un complejo de boro-piridina (2,12 ml, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en una columna de aminopropil-gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (30:1) dando 2,42 g (56%) del compuesto del título en forma de sólido naranja claro.

10 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,05 (1H, dd, $J = 10,8, 8,6$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 12,6, 6,8$ Hz), 3,77-3,62 (1H, m), 1,33 (6H, d, $J = 6,2$ Hz).

Etapas 2. 5,6-difluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 9 a partir de 4,5-difluoro-*N*-isopropil-2-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 10).

EM (ESI) m/z 213 ($\text{M}+\text{H}^+$), 211 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,00-6,89 (2H, m), 4,76-4,57 (1H, m), 3,86-3,69 (4H, m), 3,31 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,95-2,82 (2H, m), 2,35 (2H, t, $J = 13,7$ Hz), 2,31 (2H, s), 1,67-1,25 (10H, m), 1,55 (6H, d, $J = 7,7$ Hz).

20 Etapas 3. 5,6-difluoro-*N*-((1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 5,6-difluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (Etapa 2 del Ejemplo 10) y 4-[(4-(aminometil)piperidin-1-il)metil]tetrahydro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

25

EM (ESI) m/z : 467 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ 8,88-8,78 (1H, m), 8,25-8,15 (1H, m), 6,94-6,79 (2H, m), 4,73-4,57 (1H, m), 3,86-3,69 (4H, m), 3,31 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,95-2,82 (2H, m), 2,35 (2H, t, $J = 13,7$ Hz), 2,31 (2H, s), 1,67-1,25 (10H, m), 1,55 (6H, d, $J = 7,7$ Hz).

5 **Etapas 4. Clorhidrato de 5,6-difluoro-N-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-
il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
carboxamida**

Una mezcla de 5,6-difluoro-N-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-
il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
10 carboxamida (Etapas 3 del Ejemplo 10, 113 mg, 0,242 mmol) y HCl al 10%-
metanol (5 ml) se agitó durante 1 hora. Después, los componentes volátiles se
retiraron a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol-éter dietílico
dando 88 mg (72%) del compuesto del título en forma de polvo incoloro.

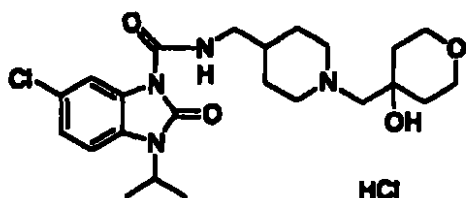
EM (ESI) m/z : 467 ($M+H^+$).

15 ^1H -RMN ($DMSO-d_6$): δ 8,82-8,71 (1H, m), 8,08-7,93 (1H, m); 7,78-7,67 (1H, m),
5,35-5,26 (1H, m), 4,69-4,52 (1H, m), 3,70-3,51 (6H, m), 3,41-2,91 (7H, m), 1,94-
1,53 (8H, m), 1,45 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

Anal. Calcd. para $C_{22}H_{33}N_4O_4F_2Cl \cdot 1H_2O$: C, 53,96; H, 6,69; N, 10,94. Encontrado:
C, 53,67; H, 6,64; N, 10,89.

20 **EJEMPLO 11:**

**Clorhidrato de 6-cloro-N-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-
il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
carboxamida**



Etapas 1. 6-cloro-N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 5-cloro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (I. Tapia y col., *J. Med. Chem.*, 42, 2880 (1999)) y 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol (etapa 2 del Ejemplo 1).

EM (ESI): m/z 465 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ 8,33-8,30 (1H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,04-7,03 (1H, m); 4,73-4,57 (1H, m), 3,82-3,71 (4H, m); 3,31 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,95-2,83 (2H, m), 2,41-2,29 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,67-1,25 (8H, m), 1,54 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

Etapas 2. Clorhidrato de 6-cloro-N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 10 a partir de 6-cloro-N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida (etapa 1 del Ejemplo 11)

EM (ESI) m/z : 465 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,84-8,76 (1H, m), 8,10-8,07 (1H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 7,32-7,25 (1H, m), 5,38-5,32 (1H, m), 4,73-4,56 (1H, m), 3,70-3,55 (6H, m), 3,41-2,91 (7H, m); 1,95-1,58 (8H, m), 1,48 (6H, d, $J = 7,7$ Hz).

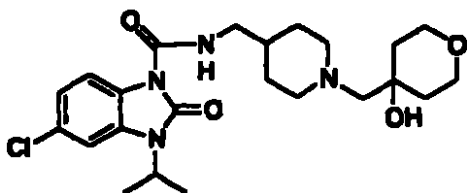
Anal. Calcd. para $C_{23}H_{34}N_4O_4Cl_2 \cdot 0,5H_2O$: C, 54,12; H, 6,91; N, 10,98.

Encontrado: C, 53,85; H, 6,90; N, 10,78.

EJEMPLO 12:

5-cloro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil}-3-

5 isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida



Etapa 1. 5-cloro-*N*-isopropil-2-nitroanilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 10 a partir de 5-cloro-2-nitroanilina.

- 10 ^1H -RMN ($CDCl_3$): δ 8,12 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz), 3,81-3,71 (1H, m), 1,33 (6H, d, $J = 6,2$ Hz).

Etapa 2. 6-cloro-1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

- Una mezcla de 5-cloro-*N*-isopropil-2-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 12, 0,76 g, 3,54 mmol), hierro (0,99 g, 17,7 mmol) y cloruro amónico (0,38 g, 7,08 mmol) se suspendió en etanol (27 ml) y H_2O (9 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a $80^\circ C$ durante 3 horas. Después de enfriar, los materiales insolubles se filtraron con una capa de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió *N,N*-carbonilimidazol (CDI, 0,57 g, 3,50 mmol) y THF (10 ml) y después se agitó a $100^\circ C$ durante 10 horas. Después de enfriar, los materiales volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Después de la extracción con acetato de etilo (3 veces), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo
- 15
- 20

con hexano/acetato de etilo (2:1) dando 0,30 g (40%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,99-6,90 (2H, m), 6,84-6,74 (1H, m), 4,94-4,77 (1H, m), 1,64 (6H, d, J = 7,0 Hz).

5 **Etapas 3, 5-cloro-N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-yl)metil)piperidin-4-yl)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida**

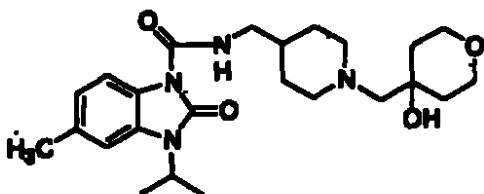
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 6-cloro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (Etapa 2 del Ejemplo 12) y 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-
10 il]metil]tetrahydro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

EM (ESI) m/z: 465 (M+H⁺).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,88-8,78 (1H, m), 8,21-8,14 (1H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 4,73-4,56 (1H, m), 3,87-3,69 (4H, m), 3,30 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,94-2,84 (2H, m), 2,41-2,27 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,67-1,25 (11H, m). Anal. Calcd. para
15 C₂₃H₃₃N₄O₄Cl: C, 59,41; H, 7,15; N, 12,05. Encontrado: C, 59,27; H, 7,10; N, 11,72.

EJEMPLO 13:

N-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-yl)metil)piperidin-4-yl)metil)-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



20

Etapas 1, N-isopropil-5-metil-2-nitroanilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 9 a partir de 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenceno.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 8,12-8,01 (2H, m), 6,63 (1H, s), 6,42 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,94-3,72 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,32 (6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Etapla 2. 1-isopropil-6-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 9 a partir de *N*-isopropil-5-metil-2-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 13).

EM (ESI) m/z : 191 ($M+H^+$).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 7,04-6,93 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,82-4,63 (1H, m), 2,40 (3H, s), 1,55 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

10 **Etapla 3. *N*-([1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 1-isopropil-6-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Etapa 2 del ejemplo 13) y 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

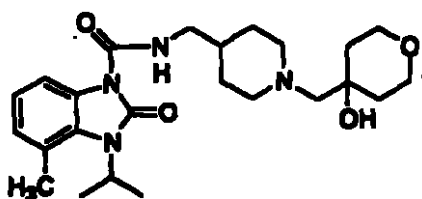
EM (ESI) m/z : 445 ($M+H^+$)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,97-8,84 (1H, m), 8,10 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01-6,93 (2H, m); 4,76-4,58 (1H, m); 3,85-3,69 (4H, m), 3,30 (2H, t, $J = 6,4$ Hz); 2,94-2,82 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,43-2,27 (4H, m), 1,80-1,68 (2H, m), 1,67-1,25 (11H, m).

20 Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 64,84; H, 8,16; N, 12,60. Encontrado: C, 64,78; H, 8,29; N, 12,58.

EJEMPLO 14:

***N*-([1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**



Etapas 1. N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropil-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 1-isopropil-7-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (I Tapia y col., *J. Med. Chem.*, 42, 2880, (1999)) y 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-yl]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

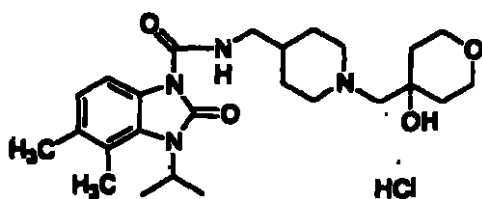
EM (ESI) m/z : 445 ($M+H^+$)

^1H -RMN ($CDCl_3$) δ 9,11-8,97 (1H, m), 8,17 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,10-6,88 (2H, m), 4,99-4,82 (1H, m), 3,91-3,69 (4H, m), 3,29 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 2,94-2,82 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,43-2,27 (4H, m), 1,84-1,19 (7H, m), 1,62 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

Anal. Calcd. para $C_{24}H_{36}N_4O_4$: C, 64,84; H, 8,16; N, 12,60. Encontrado: C, 64,73; H, 8,35; N, 12,56.

EJEMPLO 15:

15 Clorhidrato de N-((1-((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropil-4,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



Etapas 1. N-isopropil-2,3-dimetil-6-nitroanilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 10 a partir de 2,3-dimetil-6-nitroanilina.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,82 (1H, d; J = 8,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,52-3,34 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,11 (6H, d, J = 6,2 Hz).

5 **Etapa 2. 1-isopropil-6,7-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 9 a partir de N-isopropil-2,3-dimetil-6-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 15).

10 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,11 (1H, s s), 6,92-6,70 (1H, m), 5,00-4,82 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,63 (6H, d, J = 7,0 Hz)

Etapa 3. Clorhidrato de N-((1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-4,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

A una mezcla agitada de 1-isopropil-6,7-dimetil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (Etapa 2 del Ejemplo 15, 204 mg, 1 mmol) y p-
15 nitrofenilcloroformiato (220 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 horas, se añadió una solución de 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1, 230 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (3 ml) a la mezcla. Después de agitarse durante 4 horas, la mezcla
20 se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Después, la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 0,5N (5 ml) 5 veces y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se filtró sobre una capa de aminopropil-gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) y el filtrado se concentró. A la mezcla se le añadió HCl al 10%-metanol (5 ml) y se agitó durante 1 hora. Después, los
25 componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo recristalizó en

etanol-éter dietílico dando 100 mg (20%) del compuesto del título en forma de polvo incoloro.

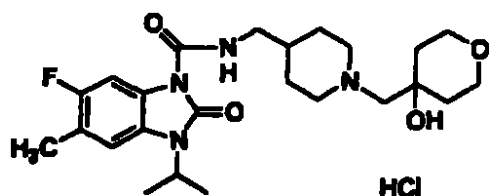
EM (ESI) m/z : 459 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($DMSO-d_6$): δ 8,96-8,87 (1H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 5,34-5,21 (1H, m), 5,01-4,86 (1H, m), 3,69-3,53 (6H, m), 3,41-2,91 (7H, m), 2,45 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,87-1,70 (3H, m), 1,67-1,48 (5H, m), 1,52 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).

Anal. Calcd. Para $C_{25}H_{32}N_4O_4 \cdot 0,5H_2O$: C, 59,57; H, 8,00; N, 11,12. Encontrado: C, 59,53; H, 7,98; N, 11,10.

10 EJEMPLO 16:

Clorhidrato de 6-fluoro-*N*-{(1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil}-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-1-carboxamida



15 Etapas 1, 4-fluoro-*N*-isopropil-5-metil-2-nitroanilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 9 a partir de 1,4-difluoro-2-metil-5-nitrobenzenceno (T. Timothy y col., *J. Med. Chem.*, 35, 2321 (1992)).

EM (ESI) m/z : 213 ($M+H^+$).

^1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7,82 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,66-3,67 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,31 (6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Etapas 2, 5-fluoro-1-isopropil-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 9 a partir de 4-fluoro-*N*-isopropil-5-metil-2-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 16).

EM (ESI) m/z : 209 ($M+H^+$).

- 5 ^1H -RMN ($CDCl_3$): δ 7,00-6,96 (1H, m), 6,92-6,90 (1H, m), 4,75-4,56 (1H, m), 2,31 (3H, s), 1,55 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

Etapa 3. 6-fluoro-*N*-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4- β)-metil)piperidin-4- β)-metil)-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 5-fluoro-1-isopropil-6-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (Etapa 2 del ejemplo 16) y 4-((4-(aminometil)piperidin-1- β)-metil)-tetrahydro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

EM (ESI) m/z : 463 ($M+H^+$)

- 15 ^1H -RMN ($CDCl_3$) δ 8,92-8,83 (1H, m), 7,96 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,75-4,56 (1H, m), 3,85-3,70 (4H, m), 3,30 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,94-2,82 (2H, m), 2,42-2,29 (7H, m), 1,84-1,19 (7H, m), 1,55 (6H, d, $J = 7,0$ Hz)

Etapa 4. Clorhidrato de 6-fluoro-*N*-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4- β)-metil)piperidin-4- β)-metil)-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 10 a partir de 6-fluoro-*N*-((1-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4- β)-metil)piperidin-4- β)-metil)-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida (etapa 3 del Ejemplo 16).

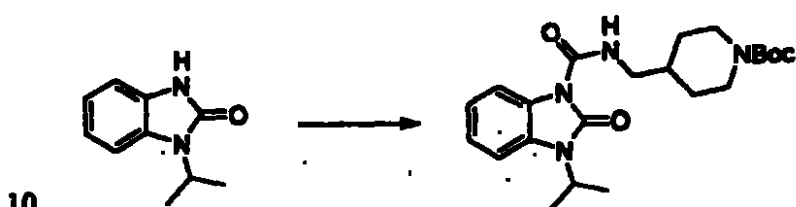
EM (ESI) m/z : 463 ($M+H^+$).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,55-9,11 (1H, m), 8,89-8,74 (1H, m), 7,77 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 5,42-5,34 (1H, m), 4,70-4,56 (1H, m), 3,69-3,53 (6H, m), 3,52-2,91 (7H, m), 2,29 (3H, s), 1,87-1,70 (3H, m), 1,95-1,55 (8H, m), 1,48 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

- 5 Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{FCl}$: C, 57,76; H, 7,27; N, 11,23. Encontrado: C, 57,47; H, 7,40; N, 11,05.

PREPARACIÓN 1

Etapa 1. 4-((1-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-í)carbonilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

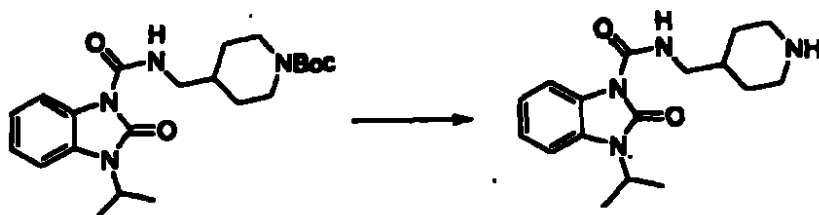


- A una solución agitada de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (*J. Med. Chem.* 1999, 42, 2870-2880) (3,00 g, 17,02 mmol) y trietilamina (7,12 ml, 51,06 mmol) en 70 ml de tetrahidrofurano se le añadió trifosgeno (5,15 g, 17,02 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de
- 15 reacción se calentó a reflujo durante 19 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (*J. Prugh, L.A. Birchenough y M.S. Egbertson, Synth. Commun.*, 1992, 22, 2357-60) (3,28 g, 15,32 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de
- 20 reacción se calentó a reflujo otras 24 horas. Después se enfrió y basificó con NaHCO_3 acuoso saturado 50 ml se extrajo con acetato de etilo 100 ml tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (eluyente: hexano/acetato de

etilo = 5/1 a 1/2) produjo un aceite incoloro 3,99 g (62%) como compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,04-8,88 (1H, m), 8,83-8,20 (1H, m), 7,26-7,10 (3H, m), 4,80-4,60 (1H, m), 4,28-4,02 (2H, m), 3,32 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,82-2,60 (2H, m), 1,94-1,10 (5H, m), 1,57 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s).

Etapa 2. 3-isopropil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

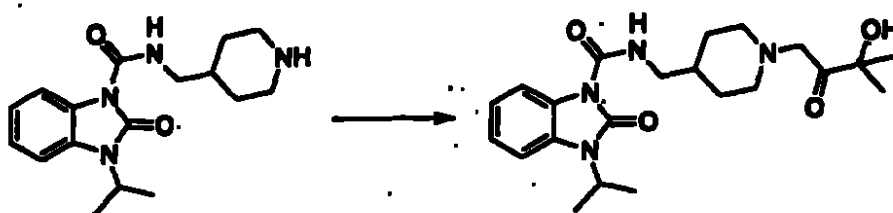


Una solución de 4-(((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,992 g, 9,58 mmol) en 50 ml de ácido clorhídrico al 10% en metanol y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y basificó con Na₂CO₃ acuoso, se extrajo con CHCl₃ 100 ml tres veces. El extracto combinado se secó y concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (NH-gel de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/metanol=100/1) produjo un aceite incoloro 2,272 g (75%) como compuesto del título.

EM (ESI) m/z 317 (M+H⁺)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,93 (1H, s), 8,32-8,22 (1H, m), 7,24-7,02 (3H, m), 4,80-4,61 (1H, m), 3,31 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,20-3,05 (2H, m), 2,79-2,54 (2H, m), 1,84-1,52 (3H, m), 1,57 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,36-1,13 (2H, m).

Etapa 3. N-((1-(3-hidroxi-3-metil-2-oxobutil)piperidin-4-ilmetil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida, sal monooxalato



Una mezcla de 3-isopropil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida (250 mg, 0,790 mmol), 1-bromo-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (G. Bertram; A. Scherer; W. Steglich; W. Weber, *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7955-7958 (181 mg, 1,343 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 1,975 mmol) en 8 ml de tetrahidrofurano se calentó a reflujo durante 15 horas. Después se enfrió y diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso 20 ml, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (eluyente: CH₂Cl₂/metanol=100/1 a 30/1) produjo un aceite incoloro 202 mg (61%). El aceite (202 mg) se disolvió en 3 ml de metanol y se acidificó con una solución de 44 mg de ácido oxálico en 1 ml de MeOH. La mezcla se concentró. La recristalización del sólido resultante con EtOH-AcOEt produjo un sólido blanco 246 mg como el compuesto del título.

EM (ESI) m/z : 417 ($M+H^+$).

15 pf: 140,5°C

IR (KBr) ν : 3404, 3306, 2980, 2941, 1728, 1690, 1612, 1541 cm^{-1} .

¹H-RMN(CDCl₃) (base libre) δ 8,90 (1H, s), 8,30-8,20 (1H, m), 7,24-7,10 (3H, m), 4,78-4,61 (1H, m), 3,37 (2H, s), 3,33 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,00-2,86 (2H, m), 2,22-2,06 (2H, m), 1,90-1,22 (5H, m), 1,57 (6H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,35 (6H, s).

^1H -RMN (DMSO- d_6) (forma de sal) δ : 8,92-8,81 (1H, m), 8,07 (1H, dd, $J = 7,7, 6,8$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,28-7,10 (2H, m) 4,74-4,60 (1H, m), 4,36 (2H, bv), 4,00-2,70 (6H, m), 1,90-1,44 (5H, m), 1,49 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,24 (6H, s).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 0,3\text{C}_2\text{H}_5\text{O} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: C, 54,88; H, 7,08; N, 10,41.

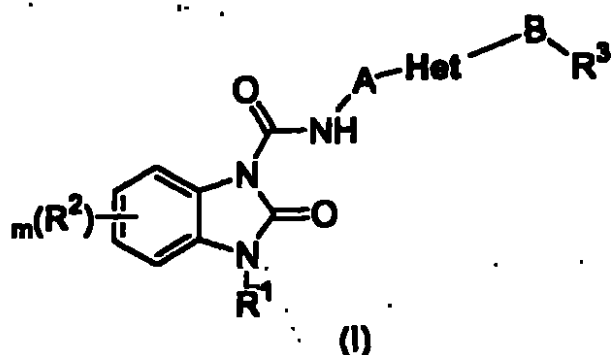
5 Encontrado: C, 55,26; H, 7,18; N, 10,07.

189

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

Het representa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, al cual se une B directamente, y de 4 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ;

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

B representa un enlace covalente o un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con un grupo oxo cuando R^3 representa un grupo heterocíclico;

R^1 representa un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo;

R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; m es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

R^3 representa

(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,

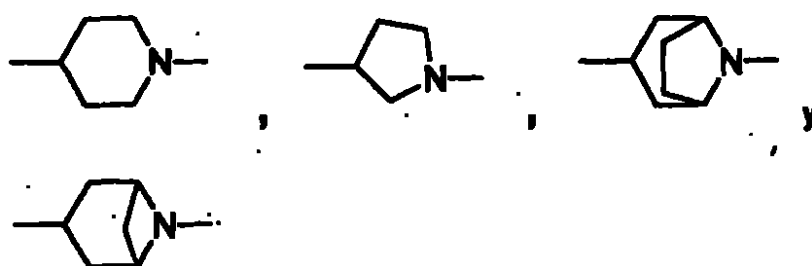
dichos sustituyentes α^1 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil y un grupo amino;

dichos sustituyentes α^2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con hidroxil que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

dichos sustituyentes β se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo alquilo sustituido con hidroxil que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con amino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

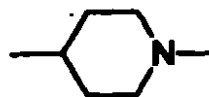
2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde

Het representa un grupo heterocíclico seleccionado entre



estando dicho grupo heterocídico no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ; y A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde



Het representa un grupo de fórmula

10 y estando este grupo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ;

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono;

B representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con un grupo oxo cuando

15 R^3 representa un grupo heterocídico;

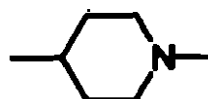
R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; m es 0, 1 ó 2; y

R^3 representa

(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 7 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β .

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde



10 Het representa un grupo de fórmula

y estando este grupo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ;

A representa un grupo metileno;

B representa un grupo alqueno que tiene de 1 a 2 átomos de carbono;

15 R^1 representa un grupo isopropilo;

R^2 representa independientemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un metilo; y

R^3 representa

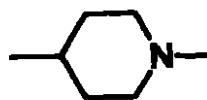
(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 7 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β .

dichos sustituyentes α^2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo amino y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; y

5 dichos sustituyentes β se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo alquilo sustituido con hidroxil que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con amino que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y un grupo carbamilo.

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo
10 con la reivindicación 1, donde



Het representa un grupo de fórmula

A representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

R¹ representa un grupo isopropilo;

15 R² representa un átomo de flúor, m es 0 ó 1; y

R³ representa

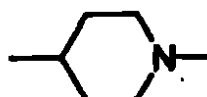
(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 6 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

20 (ii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 6 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α^2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil y un grupo amino; y

dichos sustituyentes β se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil y un grupo amino.

6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde.



Het representa un grupo de fórmula

A representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

R^1 representa un grupo isopropilo;

10 R^2 representa un átomo de flúor; m es 0; y

R^3 representa

(i) un grupo ciclohexilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxil o un grupo amino, o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene desde 6 átomos, estando dicho grupo heterocíclico sustituido con un grupo hidroxil o un grupo amino.

7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, donde

R^3 representa

20 (i) un grupo ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxil, o

(ii) un grupo tetrahidropirano sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxil.

8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 7, donde

R^3 representa hidroxitetrahidropiranol o dihidrociclohexanol.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:
N-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil}-3-isopropil-2-oxo-
5 2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-({1-[(*trans*-1,4-dihidroxihexil)metil]piperidin-4-il)metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-
dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-({1-[(*cis*-1,4-dihidroxihexil)metil]piperidin-4-il)metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-
1*H*-bencimidazol-1-carboxamida; y
10 6-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil}-3-
isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida,
o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la sal farmacéuticamente
aceptable es un clorhidrato o hemiedisilato.
11. Una composición farmacéutica que incluye el compuesto o la sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 10, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un procedimiento de tratamiento de patologías mediadas por la actividad
del receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a dicho
sujeto en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz

del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

13. Un procedimiento de tratamiento de enfermedades seleccionadas entre
5 enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migrañas, enfermedad neurológica,
10 dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15

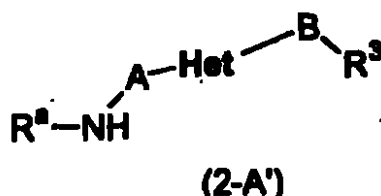
14. Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de patologías mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero.

20

15. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicha afección se selecciona entre enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia,
25 esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema

nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migrañas, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.

- 5 16. Un compuesto de fórmula (2-A'):



en la que

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo *N*-protector;

- 10 Het representa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, al cual se une B directamente, y de 4 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ;

A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

- 15 B representa un enlace covalente o un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con un grupo oxo cuando R^3 representa un grupo heterocíclico;

R^3 representa

- (i) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados
20 independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

(ii) un grupo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,

dichos sustituyentes α^1 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil y un grupo amino;

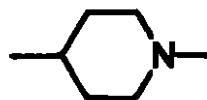
dichos sustituyentes α^2 se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con hidroxil que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

dichos sustituyentes β se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxil, un grupo alquilo sustituido con hidroxil que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con amino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamilo,

o una sal del mismo.

17. El compuesto o la sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 16, donde

R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo *t*-butoxicarbonilo;



Het representa un grupo de fórmula

A representa un grupo metileno; B representa un grupo metileno; y

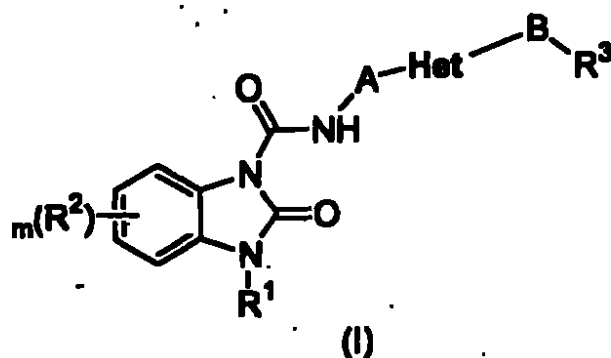
R^3 representa hidroxitetrahidropirranilo o dihidroxiciclohexilo.

18. Una combinación del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y otro agente farmacológicamente activo.

- 5 19. Una composición farmacéutica que incluye el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y otro agente farmacológicamente activo.

RESUMEN

Esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y composiciones que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, 10 esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migrañas, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.

Estos compuestos tienen actividad agonista del receptor 5-HT₄, y por lo 15 tanto son útiles para el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable o similares en mamíferos, especialmente en seres humanos.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
PFIZER INC
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 15 de agosto de 2005 MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de expedición: 11.08.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25989A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002741
Fecha de presentación internacional: 20.08.2004
Fecha de prioridad: 03.09.2003
Solicitante: PFIZER JAPAN, INC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del
Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Hutterer, G
Tel: + 49 89 2399-8066

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25989A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002741
Fecha de presentación internacional: 20.08.2004
Fecha de prioridad: 03.09.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 405/14, C07D 413/14, C07D 401/12, C07D 405/06, A61K 31/4184, A61P 1/04.
Solicitante: PFIZER JAPAN, INC. et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 25.10.2004
 Fecha de elaboración de este reporte: 11.08.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
 Oficina de Patentes Europea
 D-80298 – Munich
 Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
 Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Stix-Malaun, E.
 Tel: + 49 89 2399-

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 12, 13, 16 (parte)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 12-13 en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 16
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1
	No:	Reivindicaciones 16
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-19
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-11, 14-19
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002741

III. NO FORMULACIÓN

Las reivindicaciones 12 y 13 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones encontradas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

La reivindicación 16 se relaciona con compuestos definidos por referencia con respecto a una característica o propiedad deseada, a saber un "grupo protector".

Dicha reivindicación abarca todos los compuestos que tienen esta característica o propiedad, mientras que la solicitud soporta dentro del marco del Artículo 6 del PCT y/o divulgación dentro del marco del Artículo 5 del PCT para solo un muy limitado número de tales compuestos. En el presente caso, las reivindicaciones carecen tanto de soporte, y la solicitud carece tanto de divulgación, que es imposible una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado. De manera independiente del razonamiento anterior, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 del PCT). Se hace un intento para definir un compuesto con referencia a un resultado a ser logrado. Nuevamente, esta falta de claridad en el presente caso es tal que imposibilita una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado. De manera consecuente, la búsqueda se ha realizado sobre aquella porción de la reivindicación 16 que parece ser clara, soportada y divulgada, a saber aquella porción relacionada con los compuestos que conllevan los grupos protectores de los ejemplos. El examen se basa sobre la misma restricción.

V. DECLARACIÓN RAZONADA

1. ANTECEDENTES

Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional

D1: WO/0037461 A (BOSMANS JEAN PAUL R M; CLEYN MICHEL ANNA JOZEF DE (BE); JANSSEN PHARM) 29 de junio de 2000 (2000-06-29)

D2: EP-A-0 522 914 (SYNTHELABO) 13 de enero de 1993

D3: DE 33 36 024 A (BOEHRINGER INGLEHEIM KG) 18 de abril de 1985

D4: DE 23 19 814 A (CIBA GEIGY AG) 31 de octubre de 1973

D5: WO 02/053568 A (NISHIDA HIDEMITSU; MOCHIDA PHARM CO LTD (JP); MUKAIHARA TAKAFUMI (JP)) 11 de Julio de 2002

D6: WO 93/18027 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16 de septiembre de 1993

D7: J. MED. CHEM., vol. 42, no. 15, 1999, páginas 2870-2880, XP002310533

han sido tenidos en cuenta para el procedimiento de examen.

2. NOVEDAD

La materia de la reivindicación 16 fue anticipada por los documentos D1-D5 (Artículo 33(2) del PCT). D1-D3 y D5 divulgan expresiones genéricas con definiciones que coinciden unas con otras. Adicionalmente, dichos documentos se refieren a ejemplos que caen dentro de dicha coincidencia de definiciones. D4 divulga un compuesto de ejemplo que yace bajo las definiciones de la presente reivindicación 16 (ver pasajes del Reporte de Búsqueda Internacional).

Los compuestos reivindicados en la reivindicación 1 pueden verse como una selección novedosa de aquellos existentes en D6, difieren de aquellos en D7 *in absentia* debido a que las definiciones de la variable presente "HET" solo contiene un nitrógeno. Los presentes compuestos de la reivindicación 1 difieren de aquellos en D1 en su estructura básica.

3. NIVEL INVENTIVO

La materia de las reivindicaciones no cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 33(3) del PCT por los siguientes motivos.

El problema de la presente solicitud puede considerarse en la necesidad de benzimidazolas adicionales con una fuerte actividad agonística y selectiva para 5-HT₄, y por lo tanto útiles en el tratamiento de trastornos gástricos.

El antecedente más cercano para la presente solicitud es representado por D6. D6 divulga compuestos estructuralmente similares con la misma actividad farmacéutica. Como ya se mencionó anteriormente en novedad, los compuestos presentemente reivindicados representan una selección de aquellos observados en D6 solamente. Los compuestos ejemplificados en D6 difieren en solo el sustituyente respectivo para R3. A partir de las enseñanzas de D7 el cual divulga compuestos de la misma utilidad (ver pasaje del Reporte de Búsqueda Internacional), se puede derivar que una sustitución heterocíclica adicional que corresponda al R3 de la presente no perjudica la actividad que se sostiene.

Una persona experta en el estado de la técnica, enterado de las divulgaciones de D6 y D7, podría entonces haber esperado de manera obvia las mismas propiedades cualitativas demostradas por los

compuestos de dichos documentos también para los compuestos presentes.

Por consiguiente, la solución reivindicada en la presente es obvia.

Por lo tanto, el problema que afronta la presente solicitud debe verse en la necesidad de nuevas benzimidazolas con propiedades inesperadas sobre aquellos compuestos en el antecedente más cercano (D2). En ausencia de resultados de pruebas comparativas u otra información apropiada, no es posible decidir si tal problema ha sido resuelto o no. No se refieren a ninguno de tales efectos en la descripción.

Con respecto a los intermedios novedosos de la reivindicación 16, no se detecta ninguna contribución inventiva.

Por consiguiente, las reivindicaciones no parecen cumplir con los requisitos establecidos en el Artículo 33(3) del PCT.

4. APLICACIÓN INDUSTRIAL

Para la evaluación de las reivindicaciones 12-14 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

211

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FULLER, Grover F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

AUG 15 2005

OPS IP GBL OPS

PCT

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY**

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

11.08.2005

Applicant's or agent's file reference
PC25988A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/002741

International filing date (day/month/year)
20.08.2004

Priority date (day/month/year)
03.09.2003

Applicant

PFIZER JAPAN, INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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/IB/301).

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 report on patentability. 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 exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Hutterer, G
Tel. +49 89 2369-8088



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25089A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/16
International application No. PCT/IB2004/002741		International filing date (day/month/year) 20.08.2004	Priority date (day/month/year) 03.09.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D405/14, C07D413/14, C07D401/12, C07D405/08, A61K31/184, A61P1/04				
Applicant PFIZER JAPAN, INC. et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 25.10.2004		Date of completion of this report 11.08.2005		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523655 apmu d Fax +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Stix-Malaun, E Telephone No. +49 89 2369- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002741

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*.

Description, Pages

1-72 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2004/002741

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 12,13,16(part)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12,13 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 16

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2004/002741

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1
	No: Claims	16
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-19
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11,14-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/002741

III NON-ESTABLISHMENT

Claims 12,13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Claim 16 relates to compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "protecting group".

Said claim covers all compounds/having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define a compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for that part of the claim 16 which appears to be clear, supported and disclosed, namely that part relating to the compounds bearing the protecting groups of the examples. The examination is based on the same restriction.

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: WO 00/37461 A (BOSMANS JEAN PAUL R M ; CLEYN MICHEL ANNA JOZEF DE (BE); JANSSEN PHARM) 29 June 2000 (2000-06-29)

D2: EP-A-0 522 914 (SYNTHELABO) 13 January 1993 (1993-01-13)

D3: DE 33 38 024 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 18 April 1985 (1985-04-18)

D4: DE 23 19 814 A (CIBA GEIGY AG) 31 October 1973 (1973-10-31)

D5: WO 02/053568 A (NISHIDA HIDEMITSU ; MOCHIDA PHARM CO LTD (JP);

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/002741

MUKAIHIRA TAKAFUMI (JP)) 11 July 2002 (2002-07-11)

D6: WO 93/18027 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16 September 1993 (1993-09-16)

D7: J.MED.CHEM., vol. 42, no. 15, 1999, pages 2870-2880, XP002310533

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The subject-matter of claim 16 is anticipated by D1-D5 (Article 33(2) PCT). D1-D3 and D5 disclose generic expressions with overlapping definitions. In addition to that said documents refer to examples that fall within said overlap. D4 discloses one exemplified compound falling under the definitions of present claim 16 (see passages of the ISR).

The presently claimed compounds of claim 1 can be seen as a novel selection from those of D6, they differ from those of D7 i.a. due to the fact that the definitions of the present variable "HET" contains one nitrogen, only.

The present compounds of claim 1 differ from those of D1 in the basic structure.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons.

The problem of the present application can be seen in the provision of further benzimidazoles having strong selective 5-HT₄ agonistic activity, and thus are useful for the treatment of gastric disorders.

The closest state of the art for the present application is represented by D6. D6 discloses structurally similar compounds having the same pharmaceutical activity. As already stated under item novelty the presently claimed compounds represent a selection from those of D6, only. The exemplified compounds of D6 differ lack the respective substituent for R₃. From the teaching of D7 which discloses

compounds of the same utility (see passage of the ISR) it is derivable that a further heterocyclic substitution that corresponds to present R3 does not impair the alleged activity.

A man skilled in the art, aware of the disclosures of D6 and D7, would therefore have obviously expected the same qualitative properties shown by the compounds of the said documents also for the present compounds.

Thus, the presently claimed solution is obvious.

Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of new benzimidazoles having unexpected properties over those of the closest prior art compounds (D2). In the absence of comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not. No such effects are referred to in the description.

With respect to the novel intermediates of claim 16 no inventive contribution is detectable.

Accordingly, the claims do not appear to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present Claims 12-14 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/182004/002741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/14 C07D413/14 C07D401/12 C07D405/06 A61K31/4184
A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/37461 A (BOSMANS JEAN PAUL R M ; CLEYN MICHEL ANNA JOZEF DE (BE); JANSSEN PHARM) 29 June 2000 (2000-06-29) abstract	1
X	page 26 - page 27; examples A.6,A.7 page 17; figure V	16
X	EP 0 522 914 A (SYNTHELABO) 13 January 1993 (1993-01-13) page 4, paragraphs page 7, line 54; example 4 page 8, line 40; example 5 claims	16
X	DE 33 36 024 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 18 April 1985 (1985-04-18) page 23; example 11 claims	16
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document not published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *U* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2004

Date of mailing of the international search report

04/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6616 Paludarium 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2010

Authorized officer

Stix-Malaun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2004/002741

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 23 19 814 A (CIBA GEIGY AG) 31 October 1973 (1973-10-31) claims	16
X	WO 02/053568 A (NISHIDA HIDEMITSU ; NOCHIDA PHARM CO LTD (JP); MUKAIHIRA TAKAFUMI (JP)) 11 July 2002 (2002-07-11) RN 441790-70-1, 4-Piperidinol, 4-(aminomethyl)-1 -(4-pyridinyl) (CA INDEX NAME) page 239; compound II	16
Y	WO 93/18027 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16 September 1993 (1993-09-16) cited in the application claims page 11; examples e13-e15	1-19
Y	J. MED. CHEM., vol. 42, no. 15, 1999, pages 2870-2880, XP002310533 abstract page 2875; table 3; compound 5K page 2872; figure 2	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)



No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/002741

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 23 19 814 A (CIBA GEIGY AG) 31 October 1973 (1973-10-31) claims	16
X	WO 02/063668 A (NISHIDA HIDEMITSU ; HOCHIDA PHARM CO LTD (JP); MUKAIHIRA TAKAFUMI (JP)) 11 July 2002 (2002-07-11) RN 441790-70-1,4-Piperidino1,4-(aminometyl)-1 -(4-pyridinyl) (CA INDEX NAME) page 239; compound II	16
Y	WO 93/18027 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16 September 1993 (1993-09-16) cited in the application claims page 11; examples e13-e15	1-19
Y	J.MED.CHEM., vol. 42, no. 15, 1999, pages 2870-2880, XP002310533 abstract page 2875; table 3; compound 5K page 2872; figure 2	1-19

221
221

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002741

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11,12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/002741

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0037461	A	29-06-2000	AU 770397 B2 19-02-2004
			AU 2432800 A 12-07-2000
			BG 105571 A 31-01-2002
			BR 9916491 A 04-09-2001
			CA 2355857 A1 29-06-2000
			CN 1331690 T 16-01-2002
			CZ 20012117 A3 17-10-2001
			EA 3608 B1 26-06-2003
			EE 200100335 A 15-08-2002
			WO 0037461 A1 29-06-2000
			EP 1140915 A1 10-10-2001
			HR 20010445 A1 30-06-2002
			HU 0104838 A2 29-07-2002
			ID 28953 A 19-07-2001
			JP 2002533337 T 08-10-2002
			NO 20012858 A 08-06-2001
			NZ 512871 A 26-11-2002
			PL 348417 A1 20-05-2002
			SK 8592001 A3 05-02-2002
			TR 200101962 T2 22-04-2002
			TW 570920 B 11-01-2004
			US 2003181456 A1 25-09-2003
			US 6544997 B1 08-04-2003
			ZA 200105135 A 21-06-2002
EP 0522914	A	13-01-1993	FR 2678268 A1 31-12-1992
			FR 2691147 A1 19-11-1993
			AT 124942 T 15-07-1995
			AU 645697 B2 20-01-1994
			AU 1858692 A 14-01-1993
			AU 645429 B2 13-01-1994
			AU 1858792 A 07-01-1993
			CA 2072434 A1 28-01-1993
			CA 2072529 A1 28-01-1993
			CN 1067887 A 13-01-1993
			CN 1067888 A 13-01-1993
			CZ 9202000 A3 13-01-1993
			CZ 9202001 A3 13-01-1993
			DE 69203401 D1 17-08-1995
			DE 69203401 T2 07-03-1996
			DK 520882 T3 11-12-1995
			EP 0522914 A1 13-01-1993
			EP 0520882 A1 30-12-1992
			ES 2077376 T3 16-11-1995
			FI 922980 A 28-12-1992
			FI 922981 A 28-12-1992
			GR 3017612 T3 31-01-1996
			HU 61740 A2 01-03-1993
			HU 61745 A2 01-03-1993
			IE 922091 A1 30-12-1992
			IE 922092 A1 30-12-1992
			JP 7173152 A 11-07-1995
			JP 3159525 B2 23-04-2001
			JP 5194419 A 03-08-1993
			MX 9203332 A1 01-12-1992
			MX 9203453 A1 01-12-1992
			NO 922522 A 28-12-1992
			NO 922523 A 28-12-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PC17182004/002741

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0522914 A		PL 295042 A1	08-03-1993
		PL 295046 A1	22-03-1993
		US 5246939 A	21-09-1993
		US 5254560 A	19-10-1993
		ZA 9204783 A	31-03-1993
		ZA 9204784 A	31-03-1993
DE 3336024 A	18-04-1985	DE 3336024 A1	18-04-1985
		AR 243503 A1	31-08-1993
		AT 42544 T	15-05-1989
		AU 565839 B2	01-10-1987
		AU 3383484 A	18-04-1985
		CA 1242193 A1	20-09-1988
		CS 8501537 A2	15-08-1985
		CS 9104108 A3	12-08-1992
		DD 227963 A5	02-10-1986
		DE 3477922 D1	01-06-1989
		DK 474684 A ,B,	05-04-1985
		EP 0136658 A2	10-04-1985
		ES 8505652 A1	01-10-1985
		ES 8601877 A1	01-03-1986
		ES 8601878 A1	01-03-1986
		FI 843856 A ,B,	05-04-1985
		GR 80546 A1	05-02-1985
		HK 75892 A	09-10-1992
		HU 35641 A2	29-07-1985
		IE 58155 B1	14-07-1993
		IL 73125 A	31-10-1988
		JP 2007402 C	11-01-1996
		JP 4261152 A	17-09-1992
		JP 7039387 B	01-05-1995
		JP 1722993 C	24-12-1992
		JP 4006684 B	06-02-1992
		JP 60094959 A	28-05-1985
		KR 9107882 B1	04-10-1991
		MX 9203259 A1	01-07-1992
		NO 843979 A ,B,	09-04-1985
		NZ 209759 A	26-04-1989
		PH 23764 A	03-11-1989
		PL 249852 A1	10-09-1985
		PL 253280 A1	11-02-1986
		PT 79306 A ,B	01-11-1984
		SG 44192 G	04-09-1992
		SU 1373318 A3	07-02-1988
		SU 1306472 A3	23-04-1987
		US 4833140 A	23-05-1989
		US 4996224 A	26-02-1991
		US 5073671 A	17-12-1991
		US 5149808 A	22-09-1992
		US 4767759 A	30-08-1988
		YU 169684 A1	31-10-1987
		YU 199086 A1	31-10-1987
		ZA 8407755 A	25-06-1986
DE 2319814 A	31-10-1973	CH 566987 A5	30-09-1975
		DE 2319814 A1	31-10-1973
		FR 2181058 A1	30-11-1973
		GB 1410533 A	15-10-1975

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/002741

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2319814 A		JP 49014474 A	07-02-1974
		US 3945953 A	23-03-1976
WO 02053568 A	11-07-2002	CA 2433174 A1	11-07-2002
		EP 1346994 A1	24-09-2003
		WO 02053568 A1	11-07-2002
		US 2003045520 A1	06-03-2003
		US 2004063716 A1	01-04-2004
WO 9318027 A	16-09-1993	AU 666357 B2	08-02-1996
		AU 3571893 A	05-10-1993
		CA 2131381 A1	16-09-1993
		EP 0629198 A1	21-12-1994
		WO 9318027 A1	16-09-1993
		JP 7504428 T	18-05-1995
		MX 9301157 A1	29-07-1994
		NZ 249217 A	25-06-1996
		ZA 9301430 A	22-10-1993



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

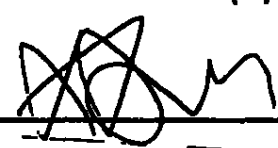
Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO (/)	RADICADOR ()
-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 se presenta la solicitud		()	()
Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
Representación gráfica del Esquema Trazado.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable 

Fecha 
Radicacion : 06018323 00000000
Fecha (MM) 2006-02-23 18:05:00 Folios: 224
Tramite 011 PCT-PATENT 273 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

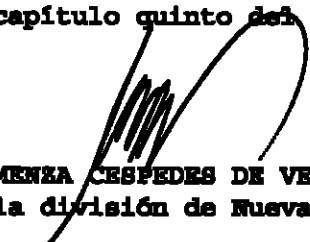
REFERENCIA	Radicación No.	6 18323
	Solicitud internacional	IB2004/002741
	Fecha inicio fase nacional	03/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4320

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR. 2006
jramos