



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

OK

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-118770

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO DE BENCIMIDAZOLONA

SOLICITANTE: PFIZER INC

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Noviembre de 2006

P2006/000247

✓

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 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
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 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: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001825

Fecha Jun 1, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/123718 A3

Fecha Diciembre 29, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO DE BENZIMIDAZOLONA

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, 405/14, A61K 31/4184, C07D 401/14

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud		
SI	☒	N	☐	JP	Junio 15, 2004	2004-177488
				US	Septiembre 2, 2004	60/607.008
				US	Septiembre 2, 2004	60/607.035
				US	Septiembre 2, 2004	60/607.048

9

Comprobante de pago No. 06-89.388

Fecha Noviembre 21, 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. **Ver Expediente 06-051757. Adjunto Copia Simple**

☐

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. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/IB 2005/001825

1. KOJI ANDO
2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho
Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393
Japon
Nacionalidad: Japonesa
2. SATORU IGUCHI
2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho
Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393
Japon
Nacionalidad: Japonesa
3. NORIAKI MURASE
2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho
Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393
Japon
Nacionalidad: Japonesa
4. YOSHINORI MURATA
2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho
Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393
Japon
Nacionalidad: Japonesa
5. TOYOHARU NUMATA
2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho
Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393
Japon
Nacionalidad: Japonesa
6. HIROKI SONE
2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho
Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393
Japon
Nacionalidad: Japonesa
7. CHIKARA UCHIDA
2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho
Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393
Japon
Nacionalidad: Japonesa
8. TATSUO UEKI
2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho
Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393
Japon
Nacionalidad: Japonesa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118770- -00000-0000
Fec: 2008-11-23 17:33:27 Dep. 2020 NUECREACIONES
Act 411 PRESENTACION Folios: 254

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,388
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBECR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198878	20/11/2006	6,226,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
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


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de mayo de 2003

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-85 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 636-6200
FAX: +57-1 636-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

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.

Poder

El suscrito,

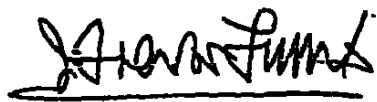
Pfizer Inc.

domiciliado 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, asistir 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, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Date/Fecha: July 14, 2003

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 84-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 538-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA New York
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):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

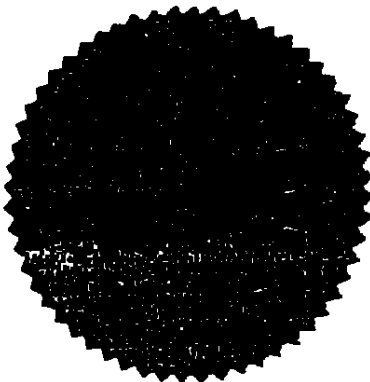
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNBEING AND FREEMAN



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

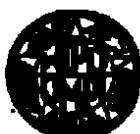
2. Has been signed by K. Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
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/sous No **G210434**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Bawden



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
29 December 2005 (29.12.2005)(10) International Publication Number
WO 2005/123718 A3(51) International Patent Classification: C07D 401/12,
A61K 31/4184, C07D 401/14Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP). UCHIDA, Chikara
[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Azu
5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP). UEKI, Takao [JP/JP]; Pfizer Global Research and
Development, 2 Azu 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun,
Aichi-ken 470-2393 (JP).(21) International Application Number:
PCT/JP2005/001825

(22) International Filing Date: 1 June 2005 (01.06.2005)

(25) Filing Language: English

(74) Agents: HIRSCH, Dennis et al.; c/o European Pharma
Patent Department, Pfizer Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB).

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
3004-177-000 15 June 2004 (15.06.2004) JP
60/607,004 2 September 2004 (02.09.2004) US
60/607,035 2 September 2004 (02.09.2004) US
60/607,044 2 September 2004 (02.09.2004) 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, 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 Hoshu Quin Bldg., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku,
Tokyo 151-8509 (JP).(71) Applicant (for all designated States except JP, US):
PFIZER INC., [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

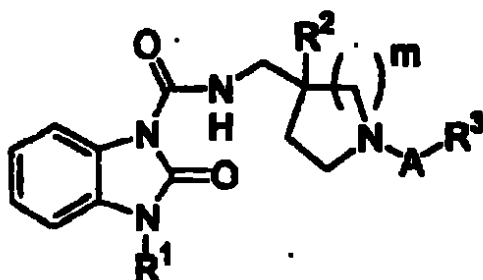
(72) Inventors and

(73) Inventors/Applicants (for US only): ANDO, Koji
[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development,
2 Azu 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken
470-2393 (JP). KUCHI, Satoru [JP/JP]; Pfizer Global
Research and Development, 2 Azu 5-gochi, Taketoyo-cho,
Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP). MURASE, Noriaki
[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Azu
5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP). MURATA, Yoshinori [JP/JP]; Pfizer Global Re-
search and Development, 2 Azu 5-gochi, Taketoyo-cho,
Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP). NUMATA, Taka-
shiro [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development,
2 Azu 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken
470-2393 (JP). SCONE, Hiroaki [JP/JP]; Pfizer Global
Research and Development, 2 Azu 5-gochi, Taketoyo-cho,

Publishers:

— 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(88) Date of publication of the international search report:
4 May 2006For 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: BINZIMIDAZOLONE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: This invention relates to compounds of
the formula (I): wherein R¹, R², R³, A and m are each as
described herein or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
thereof, and compositions containing such compounds and
the use of such compounds in the treatment of a condition
mediated by 5-HT₁ receptor activity such as, but not limited to,
gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease, gastric
motility disorder, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia,
irritable bowel syndrome (IBS), constipation, dyspepsia,
anorexia, gastroesophageal disease, nausea, central nervous
system disease, Alzheimer's disease, cognitive disorder, anxietymigraine, neurological disease, pain, cardiovascular disorders such as cardiac failure and heart arrhythmia, diabetes and apnea
syndrome.

WO 2005/123718 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/001825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12 C07D405/14 A61K31/4184 C07D401/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Maximum classification searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than electronic documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search limit used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, 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.
Y	WO 93/18827 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16 September 1993 (1993-09-16) the whole document	1-10
Y	WO 94/00449 A (G.D. SEARLE & CO) 6 January 1994 (1994-01-06) the whole document	1-10
Y	WO 96/28424 A (BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.P.A; CERIDA, ENZO; BIGNOTTI, MAURA; MART) 19 September 1996 (1996-09-19) the whole document	1-10
A	WO 99/17772 A (ELI LILLY AND COMPANY; COHEN, MARLENE, LOIS; SCHAU, JOHN, MEHNERT; TH) 15 April 1999 (1999-04-15) the whole document	1-10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of this C.

☒ One patent family arose.

Special categories of cited documents:

"X" 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 raise doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)

"O" document relating 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 cited documents, each combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2005

Date of mailing of the international search report

15 Dec 2005

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 1, Patentstr. 2
NL - 8200 AB Almere
Tel: (+31-70) 340-2040, Telex: 311 001 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2010

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/001825

Category: DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ASTLES, P. C. ET AL: "Diamine containing VLA-4 antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 8, 2001, pages 2195-2202, XP002357276 page 2196, column 2; page 2197, compound 31; RNs 376348-49-1, 376348-58-2 -----	
A	WO 02/18379 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 7 March 2002 (2002-03-07) compounds 5B, 4C, 6B -----	
A,P	WO 2004/074275 A (AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A; ALISI, M) 2 September 2004 (2004-09-02) compounds (II), page 4 and examples 1, 5a, 7a, 10a, 11a -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/182005/001825

Box II 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:

1. ☒ **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9 and 10 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.
2. ☐ **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:
3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III 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:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ 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.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention that mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-10

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/IB/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10

compounds of formula (I) and claims depending thereon

2. claim: 11

intermediate compounds of formula (XI)

3. claim: 12

intermediate compounds of formula (IXa)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2005/001825

13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9318827	A	16-09-1993	
		AU 666357 B2	08-02-1996
		CA 2131381 A1	16-09-1993
		EP 0629198 A1	21-12-1994
		JP 7504428 T	18-05-1995
		MX 9301157 A1	29-07-1994
		NZ 249217 A	25-06-1996
		ZA 9301430 A	22-10-1993
WO 9400449	A	06-01-1994	
		AU 4540593 A	24-01-1994
		US 5300512 A	05-04-1994
WO 9628424	A	19-09-1996	
		AT 269304 T	15-07-2004
		AU 5101096 A	02-10-1996
		BR 101711 A	27-02-1998
		BR 9607347 A	30-12-1997
		CA 2200904 A1	19-09-1996
		CZ 9702059 A3	18-02-1998
		DE 69632724 D1	22-07-2004
		DE 69632724 T2	07-07-2005
		EE 9700202 A	16-02-1998
		EP 0015000 A1	07-01-1990
		ES 2224159 T3	01-03-2005
		HR 960116 A1	31-10-1997
		IT MI950491 A1	16-09-1996
		JP 11501640 T	09-02-1999
		NO 974236 A	12-09-1997
		NZ 303941 A	25-11-1998
		PL 322211 A1	19-01-1998
		SK 121307 A3	04-02-1998
		TR 9700948 T1	21-03-1998
		US 6002009 A	14-12-1999
		ZA 9602009 A	15-09-1997
WO 9917772	A	15-04-1999	
		CA 2304026 A1	15-04-1999
		EP 0900459 A1	14-04-1999
		JP 2001518504 T	16-10-2001
		US 6117002 A	12-09-2000
		US 6009152 A	30-05-2000
WO 0218379	A	07-03-2002	
		AT 290751 T	15-07-2005
		AU 1214702 A	13-03-2002
		BR 0113590 A	22-07-2003
		CA 2420122 A1	07-03-2002
		CN 1451004 A	22-10-2003
		CN 1721412 A	10-01-2006
		DE 60111752 D1	04-08-2005
		EP 1315727 A2	04-06-2003
		ES 2243568 T3	01-12-2005
		JP 2004507540 T	11-03-2004
		MX PA03001733 A	27-05-2003
		ZA 200301078 A	07-05-2004
WO 2004074275	A	02-09-2004	
		AU 2004213104 A1	02-09-2004
		CA 2511904 A1	02-09-2004
		EP 1594859 A1	16-11-2005

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2005 (29.12.2005)

PCT

(19) International Publication Number
WO 2005/123718 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001825

(22) International Filing Date: 1 June 2005 (01.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2004-177488 15 June 2004 (15.06.2004) JP
60/607,008 2 September 2004 (02.09.2004) US
60/607,035 2 September 2004 (02.09.2004) US
60/607,048 2 September 2004 (02.09.2004) US

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

(71) 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): ANDO, Koji
[JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Aza
5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393
(JP). IGUCHI, Satoru [JP/JP]; Pfizer Global Research and
Development, 2 Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun,
Aichi-ken 470-2393 (JP). MURASE, Noriaki [JP/JP];
Pfizer Global Research and Development, 2 Aza 5-gochi,
Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP). MU-
RATA, Yoshinori [JP/JP]; Pfizer Global Research and
Development, 2 Aza 5-gochi, Taketoyo-cho, Chita-gun,
Aichi-ken 470-2393 (JP). NUMATA, Toyoharu [JP/JP];
Pfizer Global Research and Development, 2 Aza 5-gochi,
Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP).

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

(74) Agents: HIRSCH, Dennis et al.; c/o European Pharma
Patent Department, Pfizer Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB).

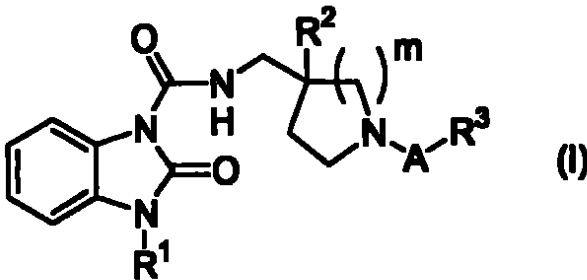
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, 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, IS, IT, LT, 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).

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

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 CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES



(57) Abstract: This invention relates to compounds of
the formula (I): wherein R¹, R², R³, A and m are each as
described herein or a pharmaceutically acceptable salt or
solvate thereof, and compositions containing such com-
pounds and the use of such compounds in the treatment
of a condition mediated by 5-HT₁ receptor activity such
as, but not limited to, gastroesophageal reflux disease,
gastrointestinal disease, gastric motility disorder, non-ul-
cer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syn-
drome (IBS), constipation, dyspepsia, esophagitis, gas-
troesophageal disease, nausea, central nervous system

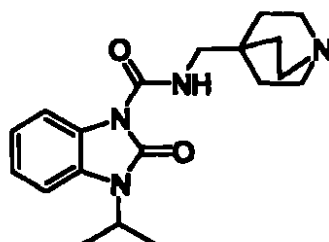
disease, Alzheimer's disease, cognitive disorder, emesis, migraine, neurological disease, pain, cardiovascular disorders such as car-
diac failure and heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome.

Benzimidazolone Carboxylic Acid Derivatives**Background of the Invention**

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

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 diseases, Alzheimer's disease, cognitive disorder, 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; Guilleaen G. W. et al., *Drug Dev. Res.*, 1992, 26, 405; Richard M. Egle 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, 913; Kaumann A. et al., *Naunyn-Schmiedeberg's* 1991, 344, 150; and Romanelli M. N. et al., *Arzheim Forsch. /Drug Res.*, 1993, 43, 913).

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 as Example 10:

**Compound A**

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

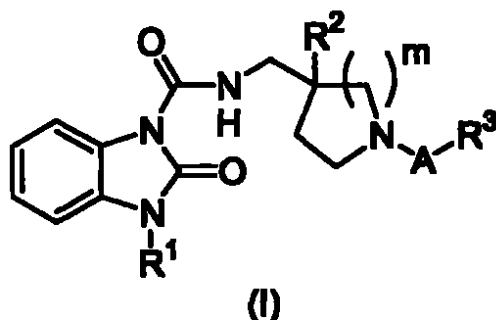
Summary of the Invention

In this invention, it has now been found out that (1) replacing the quinclidine ring with a piperidine/pyrrolidine ring improves affinity for 5-HT₄ receptor, and/or (2) introduction of the carboxy moiety decreases affinity for dofetilide that results the prevention of the QT prolongation.

Therefore, it has now surprisingly been found that compounds of this invention have stronger selective 5-HT₄ agonistic activity and/or improved dofetilide affinity, compared with the prior art, 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, 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
5 (especially caused by an opioid administration).

The present invention provides a compound of the following formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

A is an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted
10 with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3-, 4-, 5- or 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;

15 R^1 is an isopropyl group or a cyclopentyl group;

R^2 is a hydrogen atom, a halogen atom or a hydroxy group;

R^3 is a carboxy group, a tetrazolyl group, a 5-oxo-1,2,4-oxadiazole-3-yl group or a 5-oxo-1,2,4-thiadiazole-3-yl group; and

m is the integer 1 or 2.

20 One embodiment of the invention provides a compound of formula (I), as set forth above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

A is an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group
25 having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;

R^1 is an isopropyl group or a cyclopentyl group;

R^2 is a hydrogen atom, a halogen atom or a hydroxy group;

30 R^3 is a carboxy group, a tetrazolyl group, a 5-oxo-1,2,4-oxadiazole-3-yl group or a 5-oxo-1,2,4-thiadiazole-3-yl group; and

m is the integer 1 or 2.

One embodiment of the invention provides a compound of formula (I), as set forth above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

A is an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;

R¹ is an isopropyl group or a cyclopentyl group;

R² is a hydrogen atom, a halogen atom or a hydroxy group;

R³ is a carboxy group, a tetrazolyl group, a 5-oxo-1,2,4-oxadiazole-3-yl group or a

5-oxo-1,2,4-thiadiazole-3-yl group; and

m is the integer 1 or 2.

One embodiment of the invention provides a compound of formula (I), as set forth above, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

A is an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3 to 4-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;

R¹ is an isopropyl group or a cyclopentyl group;

R² is a hydrogen atom, a halogen atom or a hydroxy group;

R³ is a carboxy group, a tetrazolyl group, a 5-oxo-1,2,4-oxadiazole-3-yl group or a

5-oxo-1,2,4-thiadiazole-3-yl group; and

m is the integer 1 or 2.

Also, the present invention provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, each as described herein, for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition mediated by 5-HT₄ receptor activity; in particular, 5-HT₄ agonistic activity.

Preferably, the present invention also provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, each as described herein, for the manufacture of a medicament 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, anorexia, migraines, neurological disease, pain, cardiovascular disorders, cardiac failure, heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome.

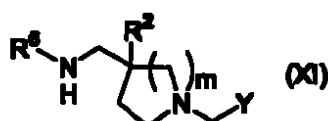
Also, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, each as described herein, together with a pharmaceutically acceptable carrier for said compound.

Further, the present invention provides a method of treatment of a condition mediated by 5-HT₄ receptor activity, in a mammalian subject, which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable

salt or solvate thereof, each as described herein.

Examples of conditions mediated by 5-HT₄ receptor activity include, but are not limited to, gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal disease, gastric motility disorder, non-ulcer dyspepsia, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS), constipation, dyspepsia, esophagitis,
 5 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.

Also, the present invention provides a compound of formula (XI)



10 or a salt thereof, wherein:

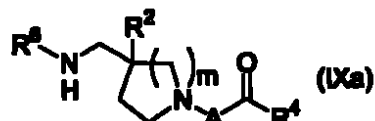
R^2 is a hydrogen atom, a hydroxy group or a halogen atom;

R^6 is a hydrogen atom or an amino-protecting group;

Y is an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms, a dialkylamino group having 2 to 8 carbon atoms, an imidazolyl group, a phthalimidyl group, succinimidyl group or sulfonyl group; and

15 m is 1 or 2.

Also, the present invention provides a compound of formula (IXa)



or a salt thereof, wherein:

A is an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted
 20 with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3 to 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;

25 R^2 is a hydrogen atom, a hydroxy group or a halogen atom;

R^4 is a hydroxy group or a carboxy-protecting group;

R^6 is a hydrogen atom or an amino-protecting group; and

m is 1 or 2.

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

Detailed Description of the Invention

In the compounds of the present invention:

Where A is an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms, this may be a straight chain group, and
 35 examples include, but are not limited to, a methylene, ethylene, trimethylene and tetramethylene. Of these, methylene and ethylene are preferred; and ethylene is most preferred.

Where the substituent of A is an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, this may be a straight or

branched chain group, and examples include, but are not limited to, a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl. Of these, alkyl groups having from 1 to 3 carbon atoms are preferred; methyl, ethyl, propyl and isopropyl are more preferred; and methyl and ethyl are most preferred.

Where the substituent of Y is an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms, this represents the oxygen atom substituted by the said alkyl group, and examples include, but are not limited to, a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy. Of these, alkyl groups having from 1 to 2 carbon atoms are preferred; methoxy are more preferred.

Where the substituent of Y is a dialkylamino group having 2 to 8 carbon atoms, this represents the amino group substituted by two of the said alkyl group, and examples include, but are not limited to, a dimethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, and *N,N*-di(1-methylpropyl)amino. Of these, dialkylamino groups having from 2 to 4 carbon atoms are preferred; dimethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, and diethylamino are more preferred.

Where the substituent of A is a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, this may be a straight or branched chain group, and examples include, but are not limited to, a hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 2-hydroxy-1-methylethyl, 4-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxy-2-methylpropyl and 3-hydroxy-1-methylpropyl. Of these, hydroxy-alkyl groups having from 1 to 3 carbon atoms are preferred; hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, and 2-hydroxypropyl are more preferred; and hydroxymethyl and 2-hydroxyethyl are most preferred.

Where the substituent of A is an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, this may be a straight or branched chain group, and examples include, but are not limited to, a methoxymethyl, ethoxymethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 1-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 3-ethoxypropyl, 2-methoxypropyl, 2-methoxy-1-methylethyl, 4-methoxybutyl, 4-ethoxybutyl, 3-methoxybutyl, 2-methoxybutyl, 3-methoxy-2-methylpropyl and 3-methoxy-1-methylpropyl. Of these, alkoxy-alkyl groups having from 2 to 4 carbon atoms are preferred; methoxymethyl, 2-methoxyethyl and 3-methoxypropyl are more preferred; and 2-methoxyethyl and 3-methoxypropyl are most preferred.

Where any 2 non-halogen substituents of A can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3, 4, 5, or 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O and S. Such a ring may be a cycloalkyl or heterocyclyl group and examples include a cyclopropyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclohexyl, methylcyclopropyl, ethylcyclopropyl, methylcyclobutyl, methylcyclopentyl, methylcyclohexyl, ethylcyclohexyl, hydroxycyclopropyl, hydroxycyclobutyl, hydroxycyclopentyl, hydroxycyclohexyl, methoxycyclopropyl, methoxycyclobutyl, methoxycyclopentyl, methoxycyclohexyl, tetrahydrofuryl and tetrahydropyranyl, preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, methoxycyclohexyl and tetrahydropyranyl, and most preferably cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and tetrahydropyranyl.

Where the R⁵ is the amino-protecting group, this represents a protecting group capable of being cleaved by chemical means, such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis and such amino-protecting groups are described in *Protective Groups in Organic Synthesis* edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1999), and examples include, but are not limited to, benzyl, C₂H₅O(C=O)-, CH₃(C=O)-, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl, benzyloxycarbonyl and *t*-butoxycarbonyl. Of these

groups, *t*-butoxycarbonyl is preferred.

Where the R^4 is the carboxy-protecting group, this represents a protecting group capable of being cleaved by chemical means, such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis and such carboxy-protecting groups are described in *Protective Groups in Organic Synthesis* edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1990), and examples include, methoxy, ethoxy, *t*-butoxy, methoxymethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, benzyloxy, diphenylmethoxy, trimethylsilyloxy, *t*-butyldimethylsilyloxy and allyloxy. Of these groups, *t*-butoxy, methoxy or ethoxy is preferred.

Where R^1 and the substituent of A represent a halogen atom, these may be a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom. Of these, a fluorine or a chlorine atom is preferred.

The term "treating" and "treatment", as used herein, refers to curative, palliative and prophylactic treatment, including 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.

As used herein, the article "a" or "an" refers to both the singular and plural form of the object to which it refers unless indicated otherwise.

Preferred classes of compounds of the present invention are those compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, each as described herein, in which:

- (A) R^1 is an isopropyl group;
- (B) R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group;
- (C) R^2 is a hydrogen atom;
- (D) R^2 is a carboxy group or a tetrazolyl group;
- (E) R^2 is a carboxy group;
- (F) A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O and S;
- (G) A is an alkylene group having from 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 geminal substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein non-halogen geminal substituents can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O and S;
- (H) A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 said substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;
- (I) A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2

geminal substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein said geminal substituents can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 5-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;

5

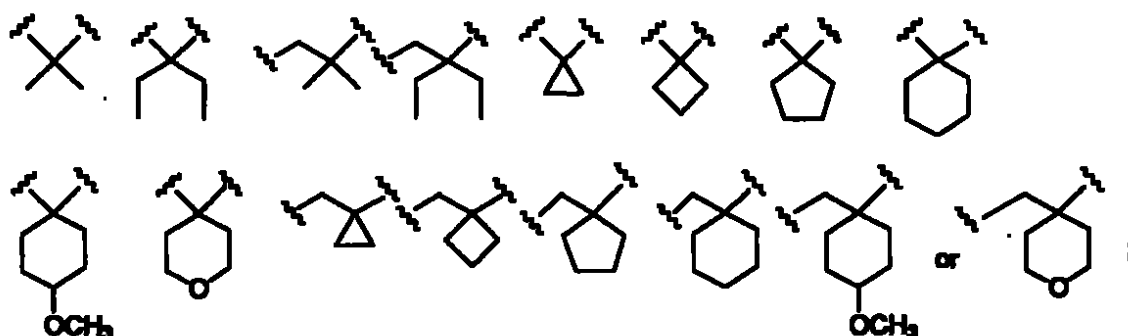
(J) A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein said substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3 to 4-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;

10

(K) A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 geminal substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein said geminal substituents can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 3 to 4-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S;

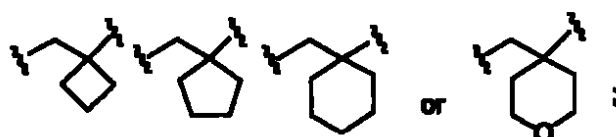
15

(L) A is

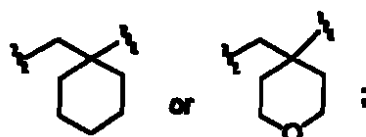


20

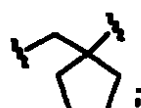
(M) A is



(N) A is



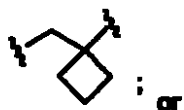
(O) A is



25

(P) A is

22



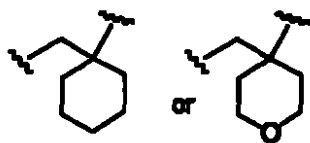
(Q) m is the integer 2.

Particularly preferred compounds of the present invention are those compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in which

5 (R) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen
10 substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and m is the integer 2;

15 (S) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 geminal substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein said geminal substituents can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and m is the integer 2;

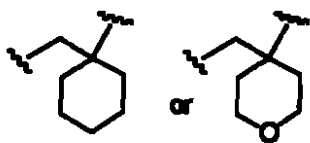
20 (T) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is



; and m is the integer 2;

25 (U) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group; A is alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen geminal substituents can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and m is the integer 2;

30 (V) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group; A is



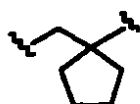
; and m is the integer 2;

(W) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group

being substituted with 2 substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 said substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and m is the integer 2;

(X) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 geminal substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein said geminal substituents can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 5-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and m is the integer 2;

(Y) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is



; and m is the integer 2;

(Z) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group; A is alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 said substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 5-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and m is the integer 2;

(AA) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group; A is



; and m is the integer 2;

(AB) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein said substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3 to 4-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and m is the integer 2;

(AC) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 geminal substituents independently selected from the group consisting of an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein said geminal substituents can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 3 to 4-membered ring optionally containing at least one heteroatom

24

selected from N, O, and S; and m is the integer 2;.

(AD) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is



; and m is the integer 2;

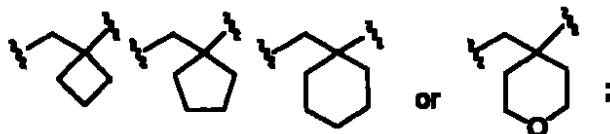
(AE) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group; A is alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3 to 4-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and m is the integer 2;

(AF) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group; R^3 is a carboxy group; A is



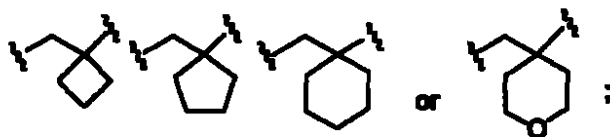
; and m is the integer 2;

(AG) R^1 is an isopropyl group, R^2 is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group, R^3 is a carboxy group, A is



; and m is the integer 2; or

(AH) R^1 is an isopropyl group; R^2 is a hydrogen atom; R^3 is a carboxy group or a tetrazolyl group; A is



; and m is the integer 2.

One embodiment of the invention provides a compound selected from the group consisting of:

4-[[4-([[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid;

1-[[4-([[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylic acid;

1-[[4-([[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopentanecarboxylic acid;

1-[[4-([[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylic acid;

1-[[4-hydroxy-4-([[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylic acid;

1-[[4-([[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]

cyclobutanecarboxylic acid; and
a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

One embodiment of the invention provides a compound from the group consisting of:

4-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyren-4-carboxylic acid;

1-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclohexanecarboxylic acid;

and a pharmaceutically acceptable salt and solvate thereof.

One embodiment of the invention provides a compound from the group consisting of:

1-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclopentanecarboxylic acid;

and a pharmaceutically acceptable salt and solvate thereof.

One embodiment of the invention provides a compound from the group consisting of:

1-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclopropanecarboxylic acid;

1-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclobutanecarboxylic acid;

and a pharmaceutically acceptable salt and solvate thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of a compound of formula (I) include the acid addition and base salts (including di-salts) thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edarylrate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napexylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). A pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of the compound of formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising a compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

26

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include hydrates and solvates wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion
5 complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

10 Hereinafter all references to a compound of formula (I) include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.

The term "compound of the invention" or "compounds of the invention" refers to, unless indicated otherwise, a compound of formula (I) as hereinbefore defined, polymorphs, prodrugs, and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled
15 compounds of formula (I).

Also within the scope of the invention are so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I). Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as
20 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).
25 Some examples of prodrug in accordance with the invention include:

- (I) where the compound of formula (I) contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkyl;
- (II) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for
30 example, replacement of the hydrogen with (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and
- (III) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, replacement of one or both hydrogens with (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples
35 of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Finally, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

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 alkanyl or alkenylene group, geometric
40 cis/trans (or Z/E) isomers are possible. Where the compound contains, for example, a keto or oxime group

27

or an aromatic moiety, tautomeric isomerism ("tautomerism") can occur. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

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 crystallization.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral syntheses 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).

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.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

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).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^1H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{12}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{35}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Tomography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying

6 Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

All of the compounds of the formula (I) can be prepared by the procedures described in the general methods presented below or by the specific methods described in the Examples section and the Preparations section, or by routine modifications thereof. The present invention also encompasses any
10 one or more of these processes for preparing the compounds of formula (I), in addition to any novel intermediates used therein.

General Synthesis

The compounds of the present invention may be prepared by a variety of processes well known
15 for the preparation of compounds of this type, for example as shown in the following Methods A to G.

The following Methods A and B illustrate the preparation of compounds of formula (I). Methods C through G illustrate the preparation of various intermediates.

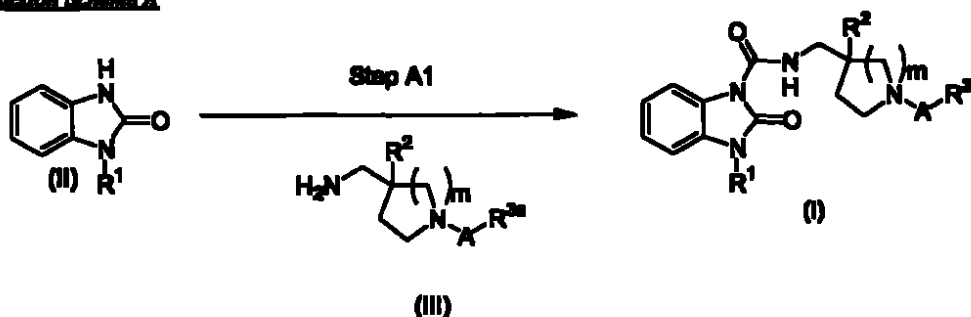
Unless otherwise indicated, R^1 , R^2 , R^3 , m and A in the following Methods are as defined above. The term "protecting group", as used hereinafter, means a hydroxy, carboxy or amino-protecting group
20 which is selected from typical hydroxy, carboxy or amino-protecting groups described in Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 1999). All starting materials in the following general syntheses may be commercially available or obtained by conventional methods known to those skilled in the art, such as European Journal of Medicinal Chemistry, 12(1), 87-91; 1977 and the disclosures of which are incorporated herein by reference.

25

Method A

This illustrates the preparation of compounds of formula (I).

Reaction Scheme A



30 In Reaction Scheme A, R^{2a} is R^3 as defined above or a group of formula $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$, wherein R^4 is a carboxy-protecting group.

The term "carboxy-protecting group", as used herein, signifies a protecting group capable of being cleaved by chemical means, such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis, and such carboxy-protecting groups are described in Protective Groups in Organic Synthesis edited by T. W. Greene

et al. (John Wiley & Sons, 1999). Typical carboxy-protecting groups include, but are not limited to: methoxy, ethoxy, *t*-butoxy, methoxymethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, benzyloxy, diphenylmethoxy, trimethylsilyloxy, *t*-butyldimethylsilyloxy and allyloxy. Of these groups, *t*-butoxy, methoxy or ethoxy is preferred.

Step A1

5 In this step, the desired compound of formula (I) of the present invention is prepared by carbonylation of the compound of formula (II) with the compound of formula (III). The compound of formula (II) is commercially available. The compound of formula (III) can be prepared according to Method C set forth below.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular
10 restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene and nitrobenzene; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane;
15 and amides, such as *N,N*-dimethylformamide and *N,N*-dimethylacetamide. Of these solvents, dichloromethane is preferred.

There is likewise no particular restriction on the nature of the carbonylating agents used, and any carbonylating agent commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of
20 such carbonylating agents include, but are not limited to: an imidazole derivative such as *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI); a chloroformate such as trichloromethyl chloroformate and 4-nitrophenyl chloroformate; urea; and triphosgene. Of these, 4-nitrophenyl chloroformate is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to
25 carry out the reaction at a temperature of from about -78°C to about 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 starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours will usually suffice.

30 In the case where R^{2a} is a group of formula $-C(=O)-R^4$, the deprotection reaction will follow to yield a carboxy group. This reaction is described in detail by T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 369-453, (1999), the disclosures of which are incorporated herein by reference. The following exemplifies a typical reaction involving the protecting group *t*-butyl.

The deprotection reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is
35 no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; and aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene and nitrobenzene. Of these solvents, halogenated hydrocarbons are preferred.

40 The deprotection reaction is carried out in the presence of an acid. There is likewise no particular

restriction on the nature of the acids used, and any acid commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such acids include, but are not limited to: acids, such as hydrochloric acid, acetic acid p-toluenesulfonic acid or trifluoroacetic acid. Of these, trifluoroacetic acid is preferred.

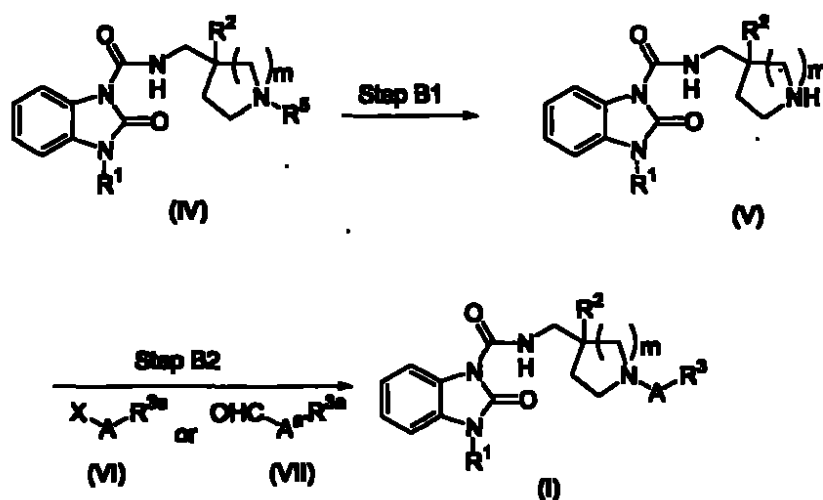
The deprotection reaction may be carried out in the presence of a radical scavenger. There is likewise no particular restriction on the nature of the radical scavenger used, and any radical scavenger commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such radical scavengers include, but are not limited to: HBr, dimethylsulfoxide or $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{SiH}$. Of these, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{SiH}$ is preferred.

The deprotection 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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 100°C, more preferably from about 0°C to about 50°C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, more preferably from about 1 hour to about 24 hours, will usually suffice.

Method B

This illustrates an alternative preparation of the desired compound of formula (I).

Reaction Scheme B



20

In Reaction Scheme B, R^{2a} is as defined above; R^5 is an amino-protecting group; A is A as defined above or an alkylene group having from 1 to 3 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein 2 of said substituents may optionally be taken together with the carbon atom(s) form a 3 to 6 membered ring; and X is a halogen atom such as an iodine atom, a chlorine atom or a bromine atom.

25

The term "amino-protecting group", as used herein, signifies a protecting group capable of being

31

cleaved by chemical means, such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis, and such amino-protecting groups are described in *Protective Groups in Organic Synthesis* edited by T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Typical amino-protecting groups include, but are not limited to, benzyl, $C_2H_5O(C=O)-$, $CH_3(C=O)-$, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl, benzyloxycarbonyl and *t*-butoxycarbonyl. Of these groups, *t*-butoxycarbonyl is preferred.

Step B1

In this step, the compound of formula (V) is prepared by the deprotection of the compound of formula (IV), which may be prepared, for example, by a method similar to that described in Method A for the preparation of the compound of formula (I) from a compound of formula (II). This deprotection method is described in detail by T. W. Greene et al. [*Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653, (1999)], the disclosures of which are incorporated herein by reference. The following exemplifies a typical method involving the protecting group *t*-butoxycarbonyl.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; and alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol and butanol. Of these solvents, alcohols are preferred.

The reaction is carried out in the presence of excess amount of an acid. There is likewise no particular restriction on the nature of the acids used, and any acid commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such acids include, but are not limited to: acids, such as hydrochloric acid, or trifluoroacetic acid. Of these, hydrochloric acid is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 100°C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will usually suffice.

Step B2

In this step, the desired compound of formula (I) is prepared by the coupling (B2-a) of the compound of formula (V) prepared as described in Step B1 with the compound of formula (VI) or by the reductive amination (B2-b) of the compound of formula (V) with the compound of formula (VII).

(B2-a) coupling with the compound of formula (VI):

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane,

chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; amines, such as *N*-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, *N*-methylpiperidine, *N*-methylpyrrolidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, *N,N*-dimethylaniline and *N,N*-diethylaniline; and amides, such as

5 *N,N*-dimethylformamide and *N,N*-dimethylacetamide. Of these, *N,N*-dimethylformamide or *N*-methylpyrrolidine is preferred.

The reaction is carried out in the presence of a base. There is likewise no particular restriction on the nature of the base used, and any base commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such bases include, but are not limited to: amines, such as *N*-methylmorpholine,

10 triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, *N*-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(*t*-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, *N,N*-dimethylaniline, *N,N*-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU); alkali metal hydrides, such as lithium hydride, sodium hydride and potassium hydride; and alkali metal alkoxides, such

15 as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *t*-butoxide. Of these, diisopropylethylamine is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to

20 carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 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 starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 48 hours will usually suffice.

25 (B2-b) reductive amination:

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane,

30 chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran and dioxane; alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol and butanol; acetic acid; and water. Of these solvents, halogenated hydrocarbons are preferred.

The reaction is carried out in the presence of a reducing reagent. There is likewise no particular restriction on the nature of the reducing reagents used, and any reducing reagent commonly used in

35 reactions of this type may equally be used here. Examples of such reducing reagent include, but are not limited to: sodium borohydride, sodium cyanoborohydride and sodium triacetoxyborohydride. Of these, sodium triacetoxyborohydride is preferred. The quantity of the reducing reagent required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, that the reaction is effected under preferred conditions,

40 a chemical equivalent ratio of 1 to 3 of the reducing reagent to the starting material will usually suffice.

33

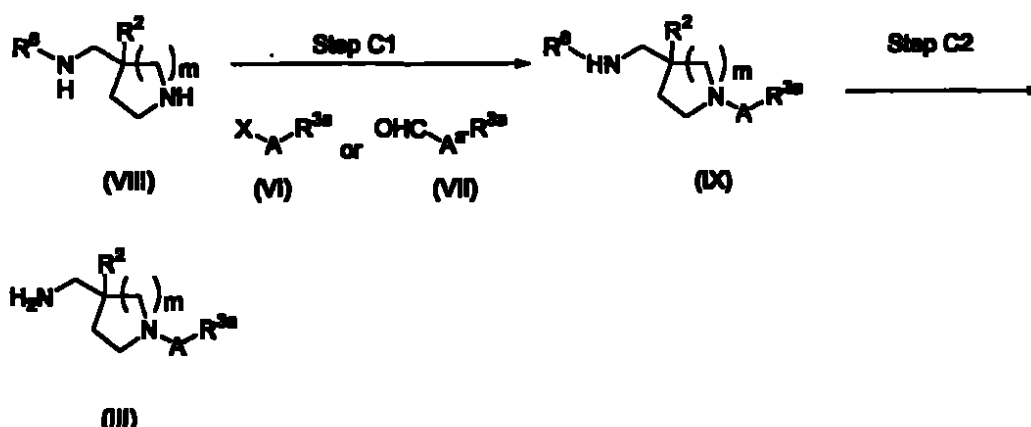
The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction temperature is not critical to the invention. The preferred reaction temperature will depend upon such factors as the nature of the solvent, and the starting materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about -20°C to about 80°C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will usually suffice.

In the case where R^{2a} is a group of formula $-C(=O)-R^4$, the deprotection reaction will follow to yield a carboxy group. The reaction may be carried out under the same conditions as described in Step A1 of Method A.

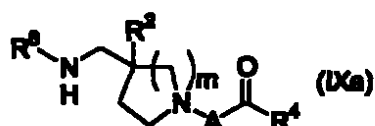
Method C

This illustrates the preparation of the compound of formula (III).

Reaction Scheme C



In Reaction Scheme C, X, A, A^a , and R^{2a} , R^6 and are each as defined above. Therefore, when R^{2a} is $-C(=O)-R^4$, the above compound of formula (IX) is as follows.



Step C1

In this step, the compound of formula (IX) is prepared by the coupling of the compound of formula (VIII) with a compound of formula (VI) or by the reductive amination of the compound of formula (VIII) with the compound of formula (VII). The compound of formula (VIII) can be prepared according to Methods F and G set forth below or is commercially available.

Step C2

In this step, the compound of formula (III) is prepared by the deprotection of the compound of formula (IX) prepared as described in Step C1. The reaction may be carried out under the same conditions

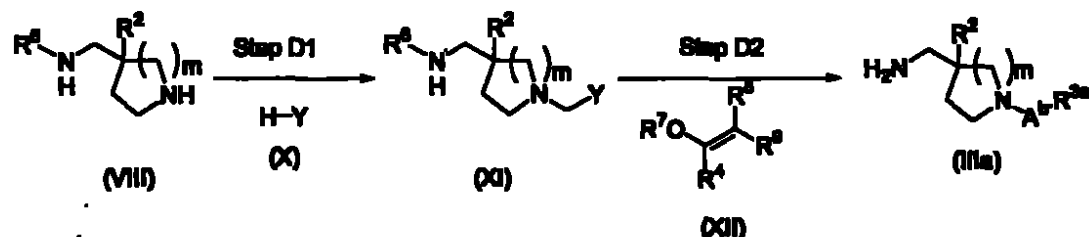
3A

as described in Step B1 of Method B.

Method D

This illustrates the preparation of the compound of formula (IIa).

Reaction Scheme D



In Reaction Scheme D, R^{2a} , R^4 , R^8 and Y are each as defined above and R^7 is a silyl group such as *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl, triethylsilyl or trimethylsilyl, preferably trimethylsilyl; R^8 and R^9 independently represent a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein R^8 and R^9 may optionally be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 3 to 6 membered ring; A^b is A as defined above with proviso a methylene group and a substituted methylene group are excluded.

Step D1

In this step, the compound of formula (XI) is prepared by condensation of the compound of formula (VII) with the compound of formula (X) in the presence of paraformaldehyde. A compound of formula (VII) can be prepared according to Method F and G or is commercially available.

In the case that Y is not an alkoxy group, the reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; and alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol and butanol. Of these, dichloromethane or ethanol is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 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 starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 48 hours, will usually suffice.

Step D2

In this step, the compound of formula (IIIa) is prepared by Mannich reaction of the compound of formula (XI) with the compound of formula (XII).

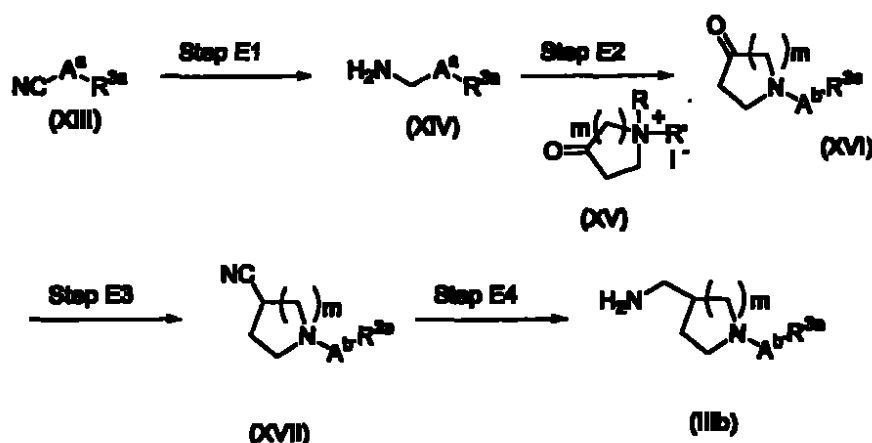
The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; nitriles, such as acetonitrile and benzonitrile; and amides, such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide and hexamethylphosphoric triamide. Of these solvents, dichloromethane is preferred.

The reaction is carried out in the presence of a Lewis acid. There is likewise no particular restriction on the nature of the Lewis acids used, and any Lewis acid commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such Lewis acid include, but are not limited to: BF_3 , AlCl_3 , FeCl_3 , MgCl_2 , AgCl , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3$ and SnCl_4 . Of these, $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_3$, MgCl_2 or $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 100°C . The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will usually suffice.

Method E

This illustrates the preparation of the compound of formula (III) wherein R^2 is a hydrogen atom and A is A^b .

Reaction Scheme E

In Reaction Scheme E, A^a , A^b and R^{3a} are each as defined above; each of R and R' is an alkyl

group having 1 to 4 carbon atoms, preferably a methyl group, or an aralkyl group such as a benzyl or phenethyl group, preferably a benzyl group.

Step E1

5 In this step, the compound of formula (XIV) is prepared by reduction of the cyano group of the compound of formula (XIII), which is commercially available.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, 10 tetrahydrofuran and dioxane; aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene and nitrobenzene; and alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol and butanol. Of these, methanol is preferred.

The reaction is carried out in the presence of a reducing agent. There is likewise no particular restriction on the nature of the reducing agents used, and any reducing agent commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such reducing agents include, but are not limited to: 15 metal borohydrides such as sodium borohydride and sodium cyanoborohydride; combinations of hydrogen gas and a catalyst such as palladium-carbon, platinum and Raney nickel; and hydride compounds such as lithium aluminum hydride, and diisobutyl aluminum hydride. Of these, Raney nickel is preferred.

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 20 factors as the nature of the solvent, and the starting materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 100°C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will 25 usually suffice.

Step E2

In this step, the compound of formula (XVI) is prepared by reacting a compound of formula (XV), which is commercially available, with a compound of formula (XIV).

30 The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: water; and alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol and butanol. Of these, a mixture of water and ethanol is preferred.

35 The reaction is carried out in the presence of a base. There is likewise no particular restriction on the nature of the base used, and any base commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such bases include, but are not limited to: alkali metal hydroxides, such as lithium hydroxide, sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkali metal alkoxides, such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide; and alkali metal carbonates, such as lithium carbonate, sodium 40 carbonate and potassium carbonate. Of these, potassium carbonate is preferred.

37

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 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 starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will usually suffice.

10 Step E3

In this step, the compound of formula (XVII) is prepared by converting the carbonyl group of the compound of formula (XVI) to a cyano group in the presence of *p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; and alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol and butanol. Of these, a mixture of ethylene glycol dimethyl ether and ethanol is preferred.

The reaction is carried out in the presence of a base. There is likewise no particular restriction on the nature of the base used, and any base commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such bases include, but are not limited to: alkali metal alkoxides, such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium *t*-butoxide. Of these, potassium *t*-butoxide is preferred.

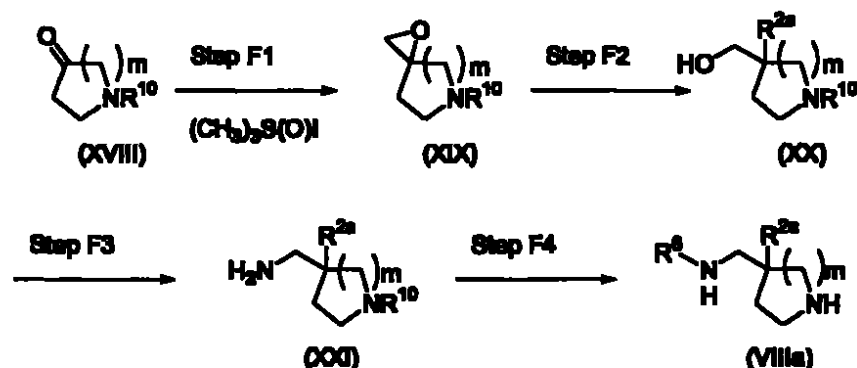
The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction temperature is not critical to the invention. The preferred reaction temperature will depend upon such factors as the nature of the solvent, and the starting materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 100°C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will usually suffice.

Step E4

In this step, the compound of formula (IIb) is prepared by reduction of the cyano group of the compound of formula (XVII). The reaction may be carried out under the same conditions as described in Step E1 of Method E.

Method E

This illustrates the preparation of compounds of formula (VIII) wherein R² is a halogen atom.

Reaction Scheme F

In Reaction Scheme F, R^{2a} is a halogen atom; R^8 is as defined above; and R^{10} is an amino-protecting group, preferably a benzoyl group.

5 Step F1

In this step, the compound of formula (XIX) is prepared by converting the carbonyl group of the compound of formula (XVIII) into the epoxide group.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: amides, such as formamide, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and hexamethylphosphoric triamide; sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolene. Of these solvents, dimethyl sulfoxide is preferred.

The reaction is carried out in the presence of a base. There is likewise no particular restriction on the nature of the base used, and any base commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such bases include, but are not limited to: alkali metal alkoxides, such as sodium methoxide, sodium ethoxide and potassium *t*-butoxide; and alkali metal carbonates, such as lithium carbonate, sodium carbonate and potassium carbonate. Of these, potassium *t*-butoxide is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 100°C , more preferably from about 10°C to about 50°C . The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, more preferably from about 60 minutes to about 12 hours, will usually suffice.

Step F2

In this step, the compound of formula (XX) is prepared by reacting a hydrogen halide with the compound of formula (XIX).

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the

reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; amides, such as formamide, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and hexamethylphosphoric triamide. Of these solvents, tetrahydrofuran is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 100°C, more preferably from about 10°C to about 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 starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, more preferably from about 60 minutes to about 12 hours, will usually suffice.

15 Step F3

In this step, the compound of formula (XXI) is prepared by reaction of the compound of formula (XX) with sodium azide (F3-a) followed by the reduction of the azide group (F3-b).

(F3-a) reaction with sodium azide:

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; amides, such as formamide, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide and hexamethylphosphoric triamide; and sulfoxide such as dimethyl sulfoxide and sulfolane. Of these solvents, *N,N*-dimethylformamide is preferred.

Before adding sodium azide, the hydroxy group is converted to a leaving group, such as a methylsulfonyl group, a trifluoromethylsulfonyl group and 4-methyl phenylsulfonyl group by adding reagents, such as trifluoromethanesulfonyl chloride, mesyl chloride and tosyl chloride. Of these reagents, mesyl chloride is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 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 starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will usually suffice.

(F3-b) reduction:

The reaction may be carried out under the same conditions as described in Step E1 of Method E.

Step F4

In this step, the compound of formula (VIIa) is prepared by introducing the amino-protecting group R^8 to the primary amino group (F4-a) and selectively deprotecting the amino-protecting group R^{10} of the secondary amino group (F4-b).

(F4-a) Introduction of the amino-protecting group:

This reaction is described in detail by T. W. Greene *et al.* [*Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653, (1999)], the disclosures of which are incorporated herein by reference. The following exemplifies a typical reaction involving the protecting group *t*-butoxycarbonyl.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: water; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; and sulfoxide such as dimethyl sulfoxide and sulfolane. Of these solvents, tetrahydrofuran is preferred.

The reaction is carried out in the presence of reagent. There is likewise no particular restriction on the nature of the reagents used, and any reagent commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such reagents include, but are not limited to: di-*t*-butyl carbonate and 1-(*t*-butoxycarbonyl)benzotriazole. Of these, di-*t*-butyl carbonate is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 120°C, more preferably from about 20°C to about 80°C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, more preferably from about 60 minutes to about 12 hours, will usually suffice.

(F4-b) deprotection:

This method is described in detail by T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 494-653, (1999), the disclosures of which are incorporated herein by reference. The following exemplifies a typical method involving the benzoyl protecting group in the presence of combinations of hydrogen gas and a catalyst such as palladium-carbon or platinum.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol and butanol; and ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran and dioxane. Of these solvents, methanol is preferred.

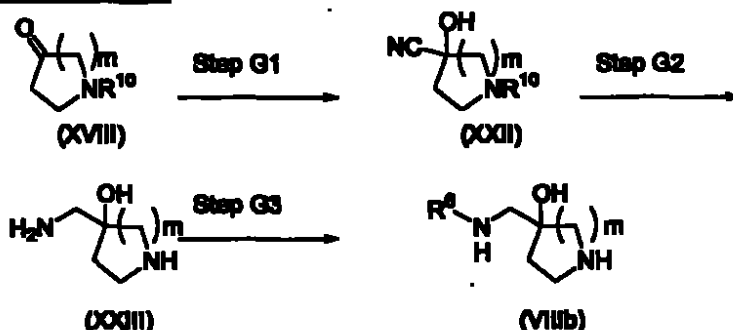
The reaction can take place over a wide range of temperatures, and the precise reaction

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 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 starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will usually suffice.

Method G

This illustrates the preparation of compounds of formula (VIII) wherein R² is a hydroxy group.

Reaction Scheme G



In Reaction Scheme G, R⁸ and R¹⁰ are each as defined above.

Step G1

In this step, the compound of formula (XXII) is prepared by reacting the carbonyl group of the compound of formula (XVIII), which is commercially available, with trimethylsilyl cyanide.

The reaction is normally and preferably effected in the presence of solvent. There is no particular restriction on the nature of the solvent to be employed, provided that it has no adverse effect on the reaction or the reagents involved and that it can dissolve reagents, at least to some extent. Examples of suitable solvents include, but are not limited to: aromatic hydrocarbons, such as benzene, toluene and nitrobenzene; halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride and 1,2-dichloroethane; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; nitriles, such as acetonitrile and benzonitrile; and alcohols, such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol and butanol. Of these, toluene is preferred.

The reaction is carried out in the presence of a reagent. There is likewise no particular restriction on the nature of the reagents used, and any reagent commonly used in reactions of this type may equally be used here. Examples of such reagent include, but are not limited to: Lewis acids, such as BF₃, AlCl₃, FeCl₃, AgCl, ZnI₂, Fe(NO₃)₃, CF₃SO₃Si(CH₃)₃, Yb(CF₃SO₃)₃ and SnCl₄; bases, such as CaO; ethers, such as 18-crown-6; acids, such as Amberlite XAD-4 resin. Of these, ZnI₂ is preferred.

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 materials. However, in general, it is convenient to carry out the reaction at a temperature of from about 0°C to about 100°C. The time required for the reaction may also vary widely, depending on many factors, notably the reaction temperature and the

42

nature of the starting materials and solvent employed. However, provided that the reaction is effected under the preferred conditions outlined above, a period of from about 5 minutes to about 24 hours, will usually suffice.

5 Step G2

In this step, the compound of formula (XXIII) is prepared by converting the cyano group of the compound of formula (XXII) to an amino group followed by deprotection of the amino-protecting group R¹⁰. The reaction may be carried out under the same conditions as described in Step E1 of Method E and Step F4 of Method F.

10

Step G3

In this step, the compound of formula (VIIIb) is prepared by protecting and deprotecting the amino groups of the compound of formula (XXII). The reaction may be carried out under the same conditions as described in Step F4 of Method F.

15

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.

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.

20

They may be administered alone or in combination with one or more other 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 pharmaceutical composition or formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients. The term "carrier" or "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of carrier or 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.

25

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).

30

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.

35

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as, for example, 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,

40

sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include, for example, 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 about 1 wt% to about 80 wt% of the dosage form, more typically from about 5 wt% to about 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 about 1 wt% to about 25 wt%, preferably from about 5 wt% to about 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 polyorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from about 0.2 wt% to about 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from about 0.2 wt% to about 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 about 0.25 wt% to about 10 wt%, preferably from about 0.5 wt% to about 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.

44

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 0-8247-8918-X).

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
5 programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,108,884. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in 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 00/36298.

10

PARENTERAL ADMINISTRATION

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,
15 intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

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

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
25 increased by the use of appropriate formulation techniques, such as 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-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or
30 thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PGLA microspheres.

TOPICAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is,
35 dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 by Finnin
40 and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

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

INHALED/INTRANASAL ADMINISTRATION

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically
10 in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurized container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

15 The pressurized 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
20 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 homogenization, 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
25 powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *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
30 fine mist may contain from about 1 µg to about 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from about 1 µl to about 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
35 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 (PLGA). 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
40 valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to

administer a metered dose or "puff" containing from about 1 to about 100 μ g of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range about 50 μ g to about 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.

OCULAR/AURAL ADMINISTRATION

- 15 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 vascular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, 20 polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gellan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

- Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified 25 release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

OTHER TECHNOLOGIES

- The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as 30 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.

- Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage 35 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.

40 KIT-OF-PARTS

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.

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.

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 of about 0.05 mg to about 100 mg depending, of course, on the mode of administration, preferred in the range of about 0.1 mg to about 50 mg and more preferred in the range of about 0.5 mg to about 20 mg. For example, oral administration may require a total daily dose of from about 1 mg to about 20 mg, while an intravenous dose may only require from about 0.5 mg to about 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 about 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

COMBINATION

As discussed above, a compound of the invention exhibits 5-HT₄ agonist activity. A 5-HT₄ agonist of the present invention may be usefully combined with at least one other pharmacologically active agent or compound, 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 pharmacologically active agents selected from:

- (i) histamine H₂ receptor antagonists, e.g. ranitidine, famotidine, nizatidine, cimetidine, ranitidine and roxatidine;
- (ii) proton pump inhibitors, e.g. omeprazole, esomeprazole, pantoprazole, rabeprazole, tenatoprazole, ilaprazole and lansoprazole;
- (iii) Acid pump antagonists, e.g. soraprazan, rabeprazan(YH-1885), AZD-0865, CS-528, AU-2084 and YJA-20379-8;
- (iv) oral antacid mixtures, e.g. Maalox[®], Aludrox[®] and Gaviscon[®];
- (v) mucosal protective agents, e.g. polaprezinc, escabet sodium, rebamipide, teprenone, cetraxate, sucralfate, chlorophylline-copper and plaunotol;
- (vi) GABA_A agonists, e.g. baclofen and AZD-3355;

- (vii) α_2 agonists, e.g. clonidine, medetomidine, lofedidine, moxonidine, tizanidine, guanfacine, guanebenz, talipexole and dexmedetomidine;
- (viii) Xanthin derivatives, e.g. Theophylline, aminophylline and doxofylline;
- (ix) calcium channel blockers, e.g. amlodipine, lacidipine, felodipine, azelnidipine, cilnidipine, lomazidine, diltiazem, gallopamil, efonidipine, nisoldipine, amlodipine, lercanidipine, bevantolol, nifedipine, verapamil, nifedipine, benidipine, verapamil, nifedipine, benidipine, propafenone, manidipine, bepridil, nifedipine, nifedipine, nifedipine, and fasudil;
- (x) benzodiazepine agonists, e.g. diazepam, zaleplon, zolpidem, halosazepam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazepam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisopam, clobazam, flunitrazepam and flutoprazepam;
- (xi) prostaglandin analogues, e.g. Prostaglandin, misoprostol, treprostinil, escoprostenol,latanoprost, iloprost, bereprost, enprostil, ibudilast and ozagrel;
- (xii) histamine H_2 agonists, e.g. R-alpha-methylhistamine and BP-294;
- (xiii) anti-gastric agents, e.g. Anti-gastrin vaccine, triglumide and Z-360;
- (xiv) 5-HT₃ antagonists, e.g. dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapine, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron and idelisetron;
- (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, nalmeferine, 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 desoxetamine;
- (xxi) anticholinergics, e.g. dicyclomine and hyoscyamine;
- (xxii) laxatives, e.g. TriLysa[®], Fybogel[®], Konyl[®], Isogel[®], Regulan[®], 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 inhibitors, e.g. galantamine, metrifonate, rivastigmine, itopride and donepezil;
- (xxviii) Tachykinin (NK) antagonists, particularly NK-3, NK-2 and NK-1 antagonists e.g. nepadutant, saredutant, tainetant, (αR,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]naphthyridine-6-13-dione (TAK-637),

5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-889), lanepitant, dapitant and 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino]-2-phenyl-piperidine (2S,3S).

5 Method for assessing biological activities:

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

Human 5-HT₄ binding(1)

- 10 Human 5-HT₄ 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 resuspended in 50 mM HEPES (pH 7.4 at 4 °C) and centrifuged once more in the same manner.
- 15 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 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 was determined by 1 µM GR113808 (Tocris) at the final concentration. Incubation was terminated by centrifugation at 1000 rpm.
- 20

Receptor-bound radioactivity was quantified by counting with MicroBeta plate counter (Wallac).

- 25 All compounds of Examples showed 5-HT₄ receptor affinity.

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 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, homogenized, aliquoted and stored at -80°C until use. An aliquot of
- 30 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 protein/ tube) for 60 minutes at room temperature. Nonspecific binding was determined by 50 µM GR113808 (Tocris) at the final concentration.

- 40 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 5-HT₄ receptor affinity.

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

Human 5-HT₄ 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 µg/ml hygromycin B (Gibco), 100 units/ml penicillin and 100 µg/ml streptomycin.

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

- 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 1.8×10^5 cells/ml and left for 15 minutes at room temperature. The 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. ARVOx multilabel counter (Wallac) 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 amount of cAMP produced by 1000 nM serotonin (Sigma).

All compounds of Examples showed 5HT₄ receptor agonistic activity.

25 Human dofetilide binding

Human HERG transfected HEK293S cells were prepared and grown in-house. 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-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 ARVOx plate reader (Wallac).

Binding assays were conducted in a total volume of 200 µl in 96-well plates. Twenty µl of test compounds were incubated with 20 µl of [³H]-dofetilide (Amersham, final 5 nM) and 160 µl of membrane homogenate (25 µg protein) for 60 minutes at room temperature. Nonspecific binding was determined by 10 µM 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.

Caco-2 permeability

Caco-2 permeability was measured according to the method described in Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Caco-2 cells were grown on filter supports (Falcon HTS multiwell insert system) for 14 days.

- 5 Culture medium was removed from both the apical and basolateral compartments and the monolayers were preincubated with pre-warmed 0.3 ml apical buffer and 1.0 ml basolateral buffer for 0.5 hour at 37°C in a shaker water bath at 50 cycles/min. The apical buffer consisted of Hank's Balanced Salt Solution, 25 mM D-glucose monohydrate, 20 mM MES Biological Buffer, 1.25 mM CaCl₂ and 0.5 mM MgCl₂ (pH 6.5). The basolateral buffer consisted of Hank's Balanced Salt Solution, 25 mM D-glucose monohydrate, 20 mM
- 10 HEPES Biological Buffer, 1.25 mM CaCl₂ and 0.5 mM MgCl₂ (pH 7.4). At the end of the preincubation, the media was removed and test compound solution (10µM) in buffer was added to the apical compartment. The inserts were moved to wells containing fresh basolateral buffer at 1 hr. Drug concentration in the buffer was measured by LC/MS analysis.

- Flux rate (F, mass/time) was calculated from the slope of cumulative appearance of substrate on
- 15 the receiver side and apparent permeability coefficient (P_{app}) was calculated from the following equation.

$$P_{app} \text{ (cm/sec)} = (F \cdot VD) / (SA \cdot MD)$$

where SA is surface area for transport (0.3 cm²), VD is the donor volume (0.3ml), MD is the total amount of drug on the donor side at t = 0. All data

represent the mean of 2 inserts. Monolayer integrity was determined by Lucifer Yellow transport.

20

Half-life in human liver microsomes (HLM)

- 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
- 25 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
- 30 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:

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

35

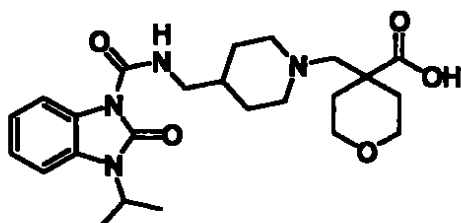
Examples

- The invention is illustrated in the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise: all reagents are commercially available, all operations were carried out at room or ambient temperature, that is, in the range of about 18-25 °C; evaporation of solvent was carried out using a rotary
- 40 evaporator under reduced pressure with a bath temperature of up to about 60 °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: tic (Merck silica gel 60 F₂₅₄ precoated TLC plates or Merck NH₂ F₂₅₄ precoated HPTLC plates), mass spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR), infrared red absorption spectra (IR) or microanalysis. 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 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.). 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)). The powder X-ray diffraction (PXRD) pattern was determined using a Rigaku RINT-TTR powder X-ray diffractometer fitted with an automatic sample changer, a 2 theta-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 at room temperature with Cu-Kα radiation.

EXAMPLE 1:

4-((4-((1-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl)amino)methyl)piperidin-1-yl)methyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid



Step 1. *tert*-butyl 4-cyano-2,3-dihydro-2H-pyran-4-carboxylate

To a stirred suspension of NaH (17.7 g, 0.443 mol) in DMF (200 mL) was added dropwise *tert*-butyl cyanoacetate (25.0 g, 0.177 mol) in DMF (100 mL) at 0°C under N₂. The mixture was allowed to warm to ambient temperature, and stirred for 1 hour. Then, bis(2-bromoethyl)ether (49.3 g, 0.177 mol) was added to the mixture, and the resulting mixture was stirred at 90°C for 24h. After cooling to 0°C, the mixture was quenched with water (100mL). The volatile components were removed by evaporation and the residue was precipitated with a mixture of EtOAc-Toluene (1:2, 500 mL) and water (500 mL). The organic phase was washed with water (500 mL) for three times, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The solid was washed with Hexane and dried *in vacuo* to give 19.0 g (57 %) of the title compound as a white crystal.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.98 (2 H, dt, J=3.9 Hz, 12.3 Hz), 3.73 (2 H, dt, J=2.8 Hz, 12.3 Hz), 2.20-1.94 (4 H, m), 1.62 (9 H, s).

Step 2. tert-butyl 4-(aminomethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate

A mixture of *tert*-butyl 4-cyanotetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate (18.95 g, 0.0897 mol, step1) and Raney Ni (1.00 g) in methanol (200 mL) was hydrogenated (3 atm) at room temperature for 12 h. Then, the mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 16.01 g (83%) of the title compound as a yellow syrup.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.88 (2 H, dt, J=4.1 Hz, 11.4 Hz), 3.48 (2 H, dt, J=2.5 Hz, 11.5 Hz), 2.75 (2 H, s), 2.03 (2 H, br d, J=10.7 Hz), 1.55-1.35 (13 H, m, including 9 H, s, 1.49 ppm).

10 Step 3. tert-butyl 4-[(4-oxopiperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate

To a refluxing mixture of *tert*-butyl 4-(aminomethyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate (8.00 g, 0.0372 mol, step2) and K₂CO₃ (0.61 g, 0.0372 mol) in EtOH- H₂O (2:1, 240 mL) was added dropwise 1-ethyl-1-methyl-4-oxopiperidinium iodide (12.0 g, 0.0445 mol, *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 4324-4330) in EtOH- H₂O (2:1, 150 mL), and the resulting mixture was stirred at the same temperature (reflux) for 1 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was poured into sat. NaHCO₃ eq. (200 mL), and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (200 mL x three times). The extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (3:1 to 2:1) to give 10.77 g (98%) of the title compound as a colorless syrup.

20 MS (ESI) m/z 298 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.84 (2 H, br d, J=11.4 Hz), 3.50 (2 H, dt, J= 2.0 Hz, 11.7 Hz), 2.85 (4 H, t, J=5.9 Hz), 2.61 (2 H, s), 2.39 (4 H, t, J=6.1 Hz), 2.05 (2 H, d, J=11.5 Hz), 1.75-1.45 (11 H, m, including 9 H, s, 1.49 ppm).

Step 4. tert-butyl 4-[(4-cyanopiperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate

25 To a stirred solution of *tert*-butyl 4-[(4-oxopiperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate (8.77 g, 0.0295 mol, step 3) in 1,2-dimethoxyethane (250 mL) was added *p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide (11.51g, 0.0590 mol), EtOH (3.96 mL, 0.0676 mol) and *t*-BuOK (11.58 g, 0.1032 mol) at 0°C. The resulting mixture was stirred at 60°C for 16 h. After cooling, the reaction mixture was poured into sat. NaHCO₃ eq. (200 mL), and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (200 mL x 3 times). The extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (2:1) to give 5.76 g (83%) of the title compound as a yellow syrup.

MS (ESI) m/z 309 (M+H)⁺.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.81 (2 H, dt, J=3.1 Hz, 11.0 Hz), 3.48 (2 H, dt, J=2.1 Hz, 11.7 Hz), 2.76-2.64 (2 H, m), 2.64-2.62 (1 H, m), 2.50-2.35 (4 H, m, including 2 H, s, 2.46 ppm), 1.88 (2 H, br d, J=11.9 Hz), 1.82-1.70 (4 H, m), 1.65-1.40 (11 H, m, including 9 H, s, 1.47 ppm).

Step 5. tert-butyl 4-[(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate

40 A mixture of *tert*-butyl 4-[(4-cyanopiperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate (5.76 g, 0.0187 mol, step 4) and Raney Ni (3.00 g) in methanol (100 mL) was hydrogenated (3 atm) at room temperature for 12 h. Then, the mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 5.72 g (98%) of the title compound as a yellow syrup.

MS (ESI) m/z 313 ($M+H^+$).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.80 (2 H, dt, $J=3.1$ Hz, 11.5 Hz), 3.49 (2 H, dt, $J=2.1$ Hz, 12.2 Hz), 2.80 (2 H, br d, $J=11.5$ Hz), 2.58-2.40 (4 H, m, including 2 H, s, 2.43 ppm), 2.15 (2 H, br t, $J=7.3$ Hz), 1.98 (2 H, br d, $J=13.7$ Hz), 1.70-1.40 (16 H, m, including 9 H, s, 1.47 ppm), 1.30-1.10 (2 H, m).

5 **Step 6. tert-butyl 4-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate**

A mixture of *p*-nitrophenylchloroformate (4.14 g, 0.0205 mol),
1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (3.62 g, 0.0205 mol, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2870-2880)
and Et_3N (7.81 mL, 0.0580 mol) in CH_2Cl_2 (100 mL) was stirred at room temperature for 4 h. Then,
10 **tert-butyl 4-[(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate** (5.72 g, 0.0187 mol,
step 5) was added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction
mixture was diluted with sat. $NaHCO_3$ aq. (300 mL), extracted with CH_2Cl_2 (300 mL) for three times. The
combined extract was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was chromatographed on a
column of NH-silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to give 9.83 g (100%) of the title compound
15 as a yellow syrup.

MS (ESI) m/z 515 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (1 H, t, $J=4.9$ Hz), 8.31-8.21 (1 H, m), 7.25-7.10 (3 H, m), 4.80-4.80 (1 H, m), 3.80
(2 H, dt, $J=3.1$ Hz, 11.5 Hz), 3.49 (2 H, dt, $J=1.7$ Hz, 11.4 Hz), 3.28 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 2.81 (2 H, br d,
 $J=10.4$ Hz), 2.44 (2 H, s), 2.18 (2 H, t, $J=10.4$ Hz), 1.98 (2 H, d, $J=12.4$ Hz), 1.81-1.20 (22 H, m, including 6
20 H, d, $J=7.1$ Hz, 1.58 ppm and 9 H, s, 1.47 ppm).

Step 7. 4-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid

To a stirred solution of **tert-butyl**
4-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate (3.87 g, 7.13 mmol, step 6) in THF (80 mL) was added conc. HCl (40
25 mL) at 0°C and the resulting mixture was stirred for 20 h at room temperature. The mixture was
concentrated to remove the solvent and the residue was poured into sat. $NaHCO_3$ aq. The mixture was
extracted with CH_2Cl_2 for three times and the organic layer was dried over Na_2SO_4 . Removal of the solvent
gave a residue, which was chromatographed on a column of silica gel eluting $MeOH/CH_2Cl_2$ (1:10) to give
30 3.01 g (92%) of the title compound. The product was recrystallized from THF to give the titled compound
(0.893 g) as white crystals.

MS (ESI) m/z 459 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.99 (1 H, t, $J=5.6$ Hz), 8.30-8.15 (1 H, m), 7.25-7.105 (3 H, m), 4.80-4.80 (1 H, m),
3.95-3.70 (4 H, m), 3.34 (2 H, t, $J=6.3$ Hz), 3.14 (2 H, br d, $J=12.0$ Hz), 2.85-2.45 (4 H, m, including 2 H, s,
35 2.59 ppm), 1.92 (4 H, t, $J=13.8$ Hz), 1.85-1.40 (11 H, m, including 6 H, d, $J=8.9$ Hz, 1.57 ppm).
m.p.: 178 °C.

IR (KBr) ν : 3281, 2947, 1720, 1688, 1611, 1595, 1547, 1481, 1447, 1375, 1200, 1159, 1136, 1105, 760
 cm^{-1} .

Anal. calcd. for $C_{24}H_{34}N_4O_5$: C, 62.86; H, 7.47; N, 12.22. Found: C, 62.77; H, 7.42; N, 12.16.

Alternative route to synthesize 4-[(4-[(1-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid is described below.

Step 8. *tert*-Butyl [(1-(ethoxymethyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate

To a stirred solution of *tert*-butyl (piperidin-4-ylmethyl)carbamate (7.0 g, 33 mmol) in ethanol (19 mL), paraformaldehyde (1.2 g, 39 mmol) and potassium carbonate (5.4 g, 39 mmol) were added at ambient temperature. The mixture was stirred at ambient temperature for 4 h. The mixture was filtered and the filter cake was washed with ethanol (50 mL). The volatile components were removed by evaporation to give the title compound 8.9 g (quant.) as a white powder.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.80 (1 H, br s), 4.07 (2 H, s), 3.49 (2 H, q, *J*=7.1 Hz), 3.08-2.83 (4 H, m), 2.50-2.36 (2 H, m), 1.75-1.60 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.52-1.35 (1 H, m), 1.19 (3 H, t, *J*=7.1 Hz), 1.31-1.12 (2 H, m).

Step 9. [Methoxy(tetrahydro-4H-pyran-4-ylidene)methoxy](trimethyl)silane

To a stirred solution of diisopropylamine (1.6 g, 0.016 mol) in tetrahydrofuran (4 mL) was added dropwise *n*-butyllithium (1.59 M in hexane, 9.2 mL, 0.014 mol) at 0 °C under nitrogen, and stirred for 20 min. Then, the reaction mixture was cooled to -40 °C, methyl tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate (1.9 g, 0.013 mol) and trimethylsilyl chloride (2.0 mL, 0.015 mol) in tetrahydrofuran (1 mL) was added, and the resulting mixture was gradually warmed to room temperature over 3 h. The volatile components were removed by evaporation and the residue was filtered through a pad of celite washing with hexane. The filtrate was dried in vacuo to give 2.9 g (quant.) of the title compound as a clear yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.64-3.59 (4 H, m), 3.52 (3 H, s), 2.24 (2 H, t, *J* = 5.2 Hz), 2.15 (2 H, t, *J* = 5.3 Hz), 0.22 (9 H, s).

Step 10. 4-[(4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid

To a stirred solution of *tert*-butyl [(1-(ethoxymethyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate (4 g, 14 mmol, Step 8) and [methoxy(tetrahydro-4H-pyran-4-ylidene)methoxy](trimethyl)silane (2.9 g, 13 mmol, Step 9) in dichloromethane (30 mL) was added dropwise trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (0.24 mL, 1.3 mmol) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate (150 mL), extracted with dichloromethane (30 mL x 2), and the combined organic layer was dried over sodium sulfate. Removal of the solvent gave a residue, which was chromatographed on a column of silica gel eluting with ethyl acetate/hexane (1:1) to give 6.3 g (84 %) of the title compound as a clear colorless oil.

MS (ESI) *m/z*: 371 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.57 (1 H, br s), 3.64-3.78 (2 H, m), 3.70 (3 H, s), 3.49-3.41 (2 H, m), 2.99-2.95 (2 H, m), 2.73-2.68 (2 H, m), 2.47 (2 H, s), 2.19-2.11 (2 H, m), 2.08-2.01 (2 H, m), 1.61-1.51 (5 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.24-1.11 (2 H, m).

Step 11. 4-[(4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid

To a solution of Methyl 4-[(4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylate (6.47 g, 17.5 mmol, Step 10) in MeOH (32 mL), 5 N NaOH aq (10 mL) was added at room temperature (exothermic). The resulting solution was stirred at 60 °C for 7 h, then cooled to 5-10 °C in ice-cold bath. To this solution, 5 N HCl aq (10 mL) was added and the

resulting solution (pH value was ca.6) was concentrated. To the residue, 2-propanol (80 mL) was added. This solution was concentrated. To the residue, 2-propanol (80 mL) was added and it was concentrated again. The residue was diluted with EtOH (80 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. It was filtered through a celite pad (5.0 g) to remove NaCl. The Celite pad was washed with EtOH (20 mL) and the combined filtrate was concentrated. To the residue, CH₃CN (40 mL) was added and it was concentrated. During this procedure, the formation of white precipitate was noticed. To the residue CH₃CN (40 mL) was added and the resulting suspension was stirred at room temperature for 2 h. This mixture was filtered and obtained solid was washed with CH₃CN (10 mL), then dried under reduced pressure to give 4.1 g (65%) of the titled compound as white powder.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.86 (1H, m), 3.93-3.82 (3 H, m), 3.15-2.99 (4 H, m), 2.58 (2 H, s), 2.58-2.45 (2 H, m), 1.98-1.76 (4 H, m), 1.55-1.35 (6 H, m), 1.44 (9 H, s)

mp 129 °C

Step 12. 4-[[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid 4-methylbenzenesulfonate

In a 300 mL, 3-necked round bottom flask under N₂, 4-[[4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid (10 g, 28 mmol, Step 11) was placed and a solution of p-TsOH H₂O (16g, 84 mmol) in IPA (150 mL) was poured at room temperature. The resulting mixture was stirred at 80 °C for 7 h under N₂ and Et₃N (8.6 mL, 62 mmol) was added dropwise slowly during the period of 2 hr with seeding. The white precipitate was formed during the addition of Et₃N. The resulting white suspension was stirred at 80 °C for 3 h, at 50 °C for 5 h and at room temperature for 10 h. The suspension was filtered and the obtained solid was washed with IPA (100 mL), dried at 50 °C for 5 h to give 10.5 g (87 %) of the titled compound as white powder.

¹H-NMR (D₂O) δ 7.54 (2 H, d, J = 7.4 Hz), 7.22 (2 H, J = 7.4 Hz), 3.80-3.85 (2 H, m), 3.55-3.40 (4 H, m), 3.20-2.75 (6 H, m), 2.24 (3 H, s), 1.90-1.80 (6 H, m), 1.55-1.35 (4 H, m)

mp 247 °C

Step 13. 4-[[4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid

A mixture of 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (1.0 g, 5.7 mmol) and chloroformic acid 4-nitrophenyl ester (1.14 g, 5.7 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was stirred at room temperature for 5 min under N₂. To this mixture, Et₃N (1.7 mL, 12.5 mmol) was added slowly and this generated mixture was added to a mixture of 4-[[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid 4-methylbenzenesulfonate (2.4 g, 5.7 mmol, Step 12) in CH₂Cl₂ (15 mL) at rt. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hrs. This mixture was washed with 0.5 N HCl aq (100 mL) and the organic layer was washed with saturated NaHCO₃ aq (75 mL) then the organic layer was concentrated. The residue was diluted with EtOAc (75 mL) and it was concentrated until ca 15 mL. After seeding of the product, this mixture was stirred at room temperature for 30 min. During this procedure, the solid was formed and this mixture was filtered. Obtained solid was washed with EtOAc (10 mL), dried at 50 °C under vacuum to give 1.9 g (73 %) of the titled compound as white solid.

Step 14. 4-[[4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid benzenesulfonate

57

To a suspension of 4-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl(amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid (750 mg, Step13) in CH₃CN (5 mL), a solution of benzenesulfonic acid monohydrate (288 mg) in CH₃CN (5 mL) was added at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 days and it was

5 concentrated. The residue was dried to afford 809 mg (90%) of the titled compound as a solid.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 9.10 (1 H, t, J = 5.7 Hz), 8.11 (1 H, dt, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.88-7.78 (2 H, m), 7.48-7.38 (3 H, m), 7.32 (1 H, dt, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.22 (1 H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.13 (1 H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 4.70 (1 H, sextet, J = 6.9 Hz), 3.85-3.55 (5 H, m), 3.50-3.38 (4 H, m), 3.23-3.05 (2 H, m), 2.15-1.90 (5 H, m), 1.78-1.58 (5 H, m), 1.55 (6 H, d, J = 6.9 Hz)

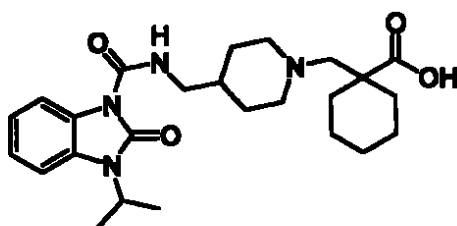
10 mp 223 °C

Anal. calcd. for C₃₀H₄₀N₄O₆S: C, 58.42; H, 6.54; N, 9.08: Found: C, 58.50; H, 6.51; N, 9.11.

PXRD (2θ(± 0.1): 5.3, 12.6, 21.4, 21.9)

EXAMPLE 2:

15 1-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl(amino) methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylic acid



Step 1. tert-butyl 4-cyanocyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 1 of Example 1 by using 1,5-dibromopentane.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.07 (2 H, d, J=13.0 Hz), 1.85-1.57 (7 H, m), 1.50 (9 H, s), 1.35-1.15 (1 H, m).

Step 2. tert-butyl 1-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 2 of Example 1.

MS (ESI) m/z: 214 (M+H)⁺.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.69 (2 H, s), 2.02 (2 H, d, J=13.2 Hz), 1.65-1.05 (19 H, m, including 9 H, s, 1.47 ppm).

Step 3. tert-butyl 1-[[4-oxopiperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 3 of Example 1.

MS (ESI) m/z: 296 (M+H)⁺.

80 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.84 (4 H, t, J=6.1 Hz) 2.57 (2 H, s), 2.38 (4 H, t, J=6.1 Hz), 2.04 (2 H, d, J=12.2 Hz), 1.85-1.15 (17 H, m, including 9 H, s, 1.47 ppm).

Step 4. tert-butyl 1-[[4-cyanopiperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 4 of Example 1.

MS (ESI) m/z: 307 (M+H)⁺.

85 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.53-2.66 (2 H, m), 2.53-2.48 (1 H, m), 2.48-2.30 (4 H, m, including 2 H, s, 2.41 ppm), 1.97 (2 H, d, J=12.5 Hz), 1.82-1.70 (4 H, m), 1.65-1.10 (19 H, m, including 9 H, s, 1.45 ppm).

Step 5. tert-butyl 1-[[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylate

53

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 5 of Example 1.

MS (ESI) m/z 311 ($M+H^+$).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.81 (2 H, d, $J=11.37$ Hz), 2.55 (2 H, d, $J=5.8$ Hz), 2.39 (2 H, s), 2.11 (2 H, t, $J=11.0$ Hz), 2.03-1.85 (5 H, m), 1.65-1.10 (21 H, m, including 9 H, s, 1.45 ppm).

5 Step 6. *tert*-butyl 1-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 6 of Example 1.

MS (ESI) m/z 513 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (1 H, t, $J=5.3$ Hz), 8.33-8.20 (1 H, m), 7.23-7.10 (3 H, m), 4.80-4.60 (1 H, m), 3.27
10 (2 H, t, $J=6.3$ Hz), 2.82 (2 H, d, $J=11.5$ Hz), 2.39 (2 H, s), 2.12 (2 H, t, $J=11.4$ Hz), 1.97 (2 H, d, $J=13.2$ Hz), 1.73-1.10 (28 H, m, including 6 H, d, $J=6.9$ Hz, 1.56 ppm and 9 H, s, 1.45 ppm).

Step 7. 1-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylic acid

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 7 of Example 1.

15 MS (ESI) m/z 457 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.88 (1 H, t, $J=5.8$ Hz), 8.28-8.18 (1 H, m), 7.25-7.10 (3 H, m), 4.80-4.60 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, $J=6.3$ Hz), 3.11 (2 H, d, $J=11.9$ Hz), 2.61 (2 H, s), 2.48 (2H, t, $J=12.2$ Hz), 2.05-1.20 (21 H, m, including 6 H, d, $J=6.9$ Hz, 1.57 ppm).

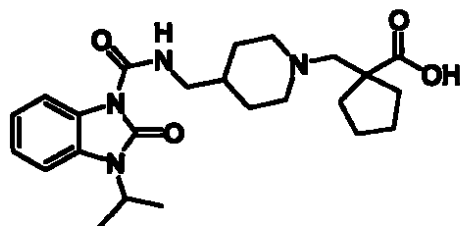
m.p.: 151 °C.

20 IR (KBr) ν : 3291, 2930, 1732, 1690, 1545, 1481, 1373, 1298, 1202, 1134, 762 cm^{-1} .

Anal. calcd. for $C_{30}H_{40}N_4O_4$: C, 65.78; H, 7.95; N, 12.27. Found: C, 65.41; H, 8.18; N, 12.18.

EXAMPLE 3:

25 1-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopentanecarboxylic acid



Step 1. Methyl 1-(isopropyl)cyclopentanecarboxylate

To a stirred solution of $HN(iPr)_2$ (1.31 mL, 9.36 mmol) in THF (5 mL) was added n -BuLi (1.58 M in hexane, 5.43 mL, 8.58 mmol) with keeping $-10^\circ C$ under N_2 , and the mixture was stirred at $-10^\circ C$ for 1 h.

30 Then, to this mixture was added a solution of methyl cyclopentanecarboxylate (1.00 g, 7.80 mmol) in THF (3 mL) dropwise at $0^\circ C$, and the mixture was stirred at $0^\circ C$ for 2 h. Finally, to this mixture was added CH_2I_2 (0.628 mL, 7.80 mmol) at $0^\circ C$, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl aq. (50 mL), extracted with Et_2O (75 mL) for two times, and the combined organic layer was washed with brine (75 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 ,
35 filtered and concentrated. Removal of the solvent gave a residue, which was chromatographed on a column of silica gel eluting with $EtOAc$ /hexane (1:20 $\rightarrow$ 1:10) to give 1.085 g (52%) of title compound as a

colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.73 (3 H, s), 3.42 (2 H, s), 2.30-2.15 (2 H, m), 1.80-1.55 (6 H, m).

Step 2. Methyl 1-[(4-[[tert-butoxycarbonyl]amino]methyl)piperidin-1-yl]methylcyclopentanecarboxylate

A mixture of Methyl 1-(iodomethyl)cyclopentanecarboxylate (5.52 g, 0.0206 mol, Step 1), *tert*-butyl (piperidin-4-ylmethyl)carbamate (8.83 g, 0.0412 mol) and Pr_2NEt (10.76 mL, 0.0618 mol) in *N*-methylpyrrolidone (70 mL) was stirred at 120°C for 24 h. After cooling, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO_3 aq. (200 mL), extracted with AcOEt (200 mL) for three times, and the combined organic layer was washed with water (200 mL) and brine (200 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. Removal of the solvent gave a residue, which was chromatographed on a column of silica gel eluting with EtOAc /hexane (1:1) to give 4.81 g (67%) of title compound as a yellow syrup.

MS (ESI) m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4.58 (1 H, br s), 3.86 (3 H, s), 2.97 (2 H, t, $J=6.3$ Hz), 2.77 (2 H, br d, $J=11.5$ Hz), 2.55 (2 H, s), 1.70-1.50 (9 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.25-1.08 (2 H, m).

Step 3. Methyl 1-[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methylcyclopentanecarboxylate

A solution of methyl 1-[(4-[[tert-butoxycarbonyl]amino]methyl)piperidin-1-yl]methylcyclopentanecarboxylate (1.16 g, 3.27 mmol, Step 2) in CH_2Cl_2 (25 mL) and trifluoroacetic acid (5 mL) was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was then concentrated and basified with sat. NaHCO_3 aq. (100 mL), extracted with CHCl_3 (100 mL) for five times. The combined extract was dried and concentrated to give 0.831 g (100%) of title compound as yellow syrup.

MS (ESI) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.86 (3 H, s), 2.78 (2 H, d, $J=11.5$ Hz), 2.62-2.50 (4 H, m), 2.15-1.98 (4 H, m), 1.80-1.40 (9 H, m), 1.30-1.05 (2 H, m).

Step 4. Methyl 1-[4-[[[3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]methylcyclopentanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 6 of Example 1.

MS (ESI) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.94 (1 H, t, $J=5.7$ Hz), 8.28-8.20 (7.25-7.10 (3 H, m), 4.80-4.60 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 2.84 (2 H, d, $J=11.6$ Hz), 2.62 (2 H, s), 2.20-2.00 (4 H, m), 1.75-1.50 (15 H, m, including 6 H, d, $J=7.0$ Hz, 1.56 ppm), 1.40-1.20 (2 H, m).

Step 5. 1-[4-[[[3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]methylcyclopentanecarboxylic acid

A mixture of Methyl 1-[4-[[[3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl]carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]methylcyclopentanecarboxylate (1.33 g, 2.90 mmol, Step 4) in 4*N*-HCl (8 mL) and acetic acid (8 mL) was stirred at reflux for 18 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated and basified with sat. NaHCO_3 aq. (100 mL), extracted with CH_2Cl_2 (150 mL) for three times. The combined extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was chromatographed on a column of silica gel eluted with $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:10) to give 1.12 g (85%) of title compound as white solid. The crude compound was recrystallized from EtOAc x 2 and dried *in vacuo* at 50°C for 2 days to give 810

mg of title compound as white crystal.

MS (ESI) m/z 443 (M+H)⁺.

m.p.: 165 °C.

IR (KBr) ν : 3271, 2934, 1736, 1684, 1607, 1558, 1483, 1454, 1379, 1358, 1298, 1208, 1167, 1097, 758
5 cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.00 (1 H, t, J=5.5 Hz), 8.30-8.18 (1 H, m), 7.25-7.10 (3 H, m), 4.80-4.60 (1 H, m), 3.34
(2 H, t, J=11.0 Hz), 2.32-2.17 (2 H, m), 2.00-1.30 (17 H, m, including 8 H, d, 7.0 Hz, 1.57 ppm).

Anal. calcd. for C₂₈H₃₄N₄O₄ · 0.2 H₂O: C, 64.61; H, 7.77; N, 12.58. Found: C, 64.34; H, 7.79; N, 12.48.

10 Alternative route to synthesize 1-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-ylmethylcyclopentanecarboxylic acid is described below.

Step 6. Methyl 1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopentanecarboxylate

The title compound was prepared according to the procedure described in the Step 10 of the
Example 1 using [cyclopentylidene(methoxy)methoxy](trimethyl)silane (Synthesis, 1982, 1, 58-60) instead
15 of [methoxy(tetrahydro-4H-pyran-4-ylidene)methoxy](trimethyl)silane.

MS (ESI) m/z 355(M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 4.58 (1 H, br s), 3.68 (3 H, s), 2.97 (2 H, t, J=6.3 Hz), 2.77 (2 H, br d, J=11.5 Hz), 2.55 (2
H, s), 2.18-1.95(4H, m), 1.70-1.50 (9 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.25-1.08 (2 H, m).

Step 7. 1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopentanecarboxylic acid

20 To a solution of Methyl 1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]
cyclopentanecarboxylate (2.8 g, 8.0 mmol, Step 6) in MeOH (11 mL), 2 N aqueous NaOH solution (6 mL)
was added at room temperature (exothermic). The resulting solution was stirred at 70 °C for 4 h, then
cooled to 5-10 °C in ice-cold water bath. To the solution, 5 N HCl aq (6 mL) was added dropwise. The
resulting solution (pH value was ca.6) was concentrated and to the residue, 2-propanol (40 mL) was added.
25 This solution was concentrated and to the residue, CH₃CN (40 mL) was added. The resulting mixture was
stirred at room temperature for 2 h and it was filtered through a Celite pad (5.0 g) to remove NaCl. The
filtrate was concentrated to give 2.4 g (quant) of the titled compound as white solid.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90-8.75 (1 H, m), 2.95-2.80 (2 H, m), 2.79 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 2.58 (2 H,
s), 2.25-2.05 (2 H, m), 2.05-1.85 (2 H, m), 1.65-1.60 (6 H, m), 1.50-1.25 (3 H, m), 1.37 (9 H, s), 1.20-0.95
30 (2 H, m).

mp 160 °C.

Step 8. 1-[(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclopentanecarboxylic acid 4-methylbenzenesulfonate

35 In a 100 mL, 2-necked round bottom flask, to a mixture of 1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)
amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopentanecarboxylic acid (5 g, 14.7 mmol, Step 7) in THF (25 mL), a
solution of p-TsOH H₂O (8.4 g, 44 mmol) in THF (25 mL) was added at room temperature. The resulting
mixture was stirred at 70 °C for 3 h under N₂ and it was cooled down to room temperature. To this
solution, Et₃N (8 mL, 44 mmol) was added dropwise slowly. The white precipitate was formed during the
addition of Et₃N and the resulting mixture was stirred at room temperature for 14 h. The suspension was
filtered and the obtained solid was washed with THF (10 mL), dried at 50 °C for 5 h to give 5.9 g (97 %) of
40 the titled compound as a white solid.

¹H-NMR (D₂O) δ 7.51 (2 H, J = 8.2 Hz), 7.19 (2 H, J = 8.2 Hz), 3.38 (2 H, d, J = 11.0 Hz), 3.09 (2 H, d, J = 2.6 Hz), 2.88 (2 H, t, J = 12.1 Hz), 2.79 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 2.21 (3 H, s), 1.94-1.75 (5 H, m), 1.61-1.27 (9 H, m)

5 Step 9. 1-[(4-[(1-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopentanecarboxylic acid

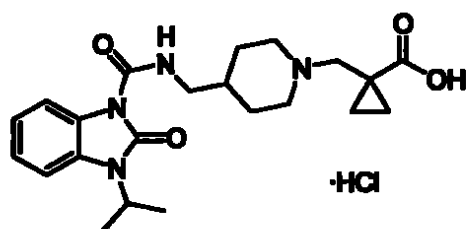
A mixture of 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (10 g, 56.8 mmol) and chloroformic acid 4-nitrophenyl ester (11.4 g, 56.8 mmol) in CH₂Cl₂ (150 mL) was stirred at room temperature for 5 min. To this mixture, Et₃N (17.4 mL, 125 mmol) was added slowly and the resulting mixture was added to a mixture of 1-[(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclopentanecarboxylic acid 4-methylbenzene sulfonate (23.4 g, 56.8 mmol, Step 8) in CH₂Cl₂ (75 mL) at room temperature. After stirring for 10 min, Et₃N (7.9 mL, 56.8 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hr. This mixture was washed with 1 N HCl aq (100 mL). Organic layer was concentrated at 50 °C until ca 5 vol and it was replaced by acetone (50 mL x 3) at 80 °C until ca 5 vol. To this mixture, H₂O (100 mL) was added at 80 °C and the resulting mixture was concentrated at 100 °C. After cooling down to 50 °C, 20 % *N,N*-dimethylaminoethanol aqueous solution (100 mL) was added to this mixture and the solid was observed. The resulting mixture was cooled in ice cold bath and it was stirred for 18 hrs at that temperature. This mixture was filtered and the obtained solid was washed with H₂O (100 mL), dried at 50 °C under vacuum to afford 17.9 g (71 %) of the titled compound as white solid.

mp. 166°C

20 PXRD (2θ(+0.1): 4.4, 8.8, 13.2, 17.6)

EXAMPLE 4.

1-[(4-[(1-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylic acid hydrochloride



25

Step 1. tert-butyl 1-[(4-[(tert-butoxycarbonylamino)methyl]piperidine-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylate

30 Tert-butyl 1-(iodomethyl)cyclopropanecarboxylate (including starting material, 3:2 mixture) was prepared according to the procedure described of Step 1 in the Example 3 using tert-butyl cyclopropanecarboxylate (*J. Organomet. Chem.*, 1983, 252, 267-274) instead of methyl cyclopentanecarboxylate. This was used for the next step without further purification.

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 2 of Example 3.

MS (ESI) *m/z*: 389 (M+H)⁺.

35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.59 (1 H, br s), 2.99 (2 H, d, J=5.9 Hz), 2.89 (2 H, br d, J=11.5 Hz), 2.57 (2 H, s), 2.00 (2 H, t, J=11.7 Hz), 1.62 (2 H, d, J=12.9 Hz), 1.55-1.35 (1 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.42 (9 H, s), 1.30-1.15 (2 H, m), 1.13 (2 H, dd, J=3.8 Hz, 6.6 Hz), 0.74 (2 H, dd, J=3.5 Hz, 6.3 Hz).

Step 2. tert-butyl 1-[(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 3 of Example 3.

MS (ESI) m/z 269 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.96 (2 H, br d, J=11.5 Hz), 2.60-2.60 (4 H, m), 2.00 (2 H, t, J=11.4 Hz), 1.76-1.35 (14 H, m, including 2 H, br d, J=9.6 Hz, 1.66 ppm and 9 H, s, 1.43 ppm), 1.33-1.16 (2 H, m), 1.13 (2 H, dd, J=4.0 Hz, 6.9 Hz), 0.74 (2 H, dd, J=3.8 Hz, 6.8 Hz).

Step 3. tert-butyl 1-[(4-[(1(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 4 of Example 3.

MS (ESI) m/z 471 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.91 (1 H, br t, J=5.5 Hz), 8.32-8.20 (1 H, m), 7.25-7.10 (3 H, m), 4.80-4.60 (1 H, m), 3.30 (2 H, t, J=8.4 Hz), 2.91 (2 H, br d, J=11.6 Hz), 2.57 (2 H, s), 2.01 (2 H, br t, J=9.5 Hz), 1.73 (2 H, br d, J=12.1 Hz), 1.67-1.50 (10 H, m, including 6H, d, J=7.0 Hz, 1.56 ppm), 1.43 (9 H, s), 1.34-1.20 (2 H, m), 1.12 (2 H, dd, J=4.0 Hz, 7.0 Hz), 0.73 (2 H, dd, J=3.9 Hz, 6.8 Hz).

Step 4. 1-[(4-[(1(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylic acid hydrochloride

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 7 of Example 1.

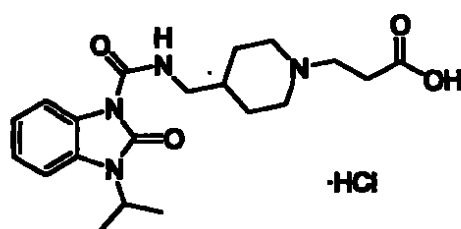
MS (ESI) m/z 415 (M+H)⁺.

m.p.: 206 °C.

IR (KBr) ν: 2936, 2700, 1732, 1688, 1668, 1485, 1383, 1369, 1182, 1164, 758 cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.86 (1 H, t, J=6.3 Hz), 8.07 (1 H, dd, J=1.0 Hz, 7.8 Hz), 7.45 (1 H, d, J=7.1 Hz), 7.22 (1 H, dt, J=1.3 Hz, 7.6 Hz), 7.15 (1 H, dt, J=1.2 Hz, 7.7 Hz), 4.95-4.60 (1 H, m), 3.70-3.10 (6 H, m), 3.10-2.90 (2 H, m), 1.86 (3 H, m, including 2 H, d, J=11.2 Hz, 1.86 ppm), 1.70-1.53 (2 H, m), 1.49 (6 H, d, J=6.9 Hz), 1.35-1.15 (4 H, m).

Anal. calcd. for C₂₂H₃₀N₄O₄ · HCl · 0.2 H₂O: C, 58.13; H, 6.96; N, 12.33. Found: C, 57.93; H, 6.97; N, 12.18.

EXAMPLE 5.**3-[(4-[(1(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclopropanecarboxylic acid hydrochloride****Step 1. tert-Butyl 4-[(1(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidine-1-carboxylate**

To a stirred solution of 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-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 triphosgene (5.15 g, 17.02 mmol) in 14 ml tetrahydrofuran at room temperature. The reaction

6 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 (1 H, 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 (6H, m), 1.57 (6H, d, J=7.1 Hz), 1.45 (9H, s).

10 Step 2. 3-isopropyl-2-oxo-N-(piperidin-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-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 title 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), 1.38-1.13 (2H, m).

20 Step 3. *tert*-butyl 3-[4-(((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl]propanoate

A mixture of 3-isopropyl-2-oxo-N-(piperidin-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide (0.50g, 1.58 mmol, Step2), *tert*-butyl acrylate (0.340 mL, 2.37 mmol) and *i*PrNEt (0.275 mL, 2.37 mmol) in THF (20 mL) was refluxed for 18 h. After cooling, the reaction mixture was diluted with sat. NaHCO₃ aq. (100 mL), extracted with CH₂Cl₂ (100 mL) for three times. The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was chromatographed on a column of silica gel eluted with MeOH/CH₂Cl₂ (1:20→1:10) and then NH-silica gel eluted with EtOAc/hexane (1:5→1:2) to give 0.111 g (16%) of title compound as colorless syrup.

MS (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.94 (1 H, br s), 8.30-8.20 (1 H, m), 7.25-7.11 (3 H, m), 7.11-7.00 (1 H, m), 4.80-4.62 (1 H, m), 3.31 (2 H, t, J=6.2 Hz), 2.95 (2 H, br t, J=11.6 Hz), 2.88 (2 H, t, J=7.2 Hz), 2.43 (2 H, t, J=7.7 Hz), 2.03 (2 H, br t, J=11.4 Hz), 1.98-1.82 (1 H, m), 1.79 (2 H, d, J=12.1 Hz), 1.58 (6 H, d, J=7.2 Hz), 1.50-1.30 (11 H, m, including 9 H, s, 1.44 ppm).

35 Step 4. 3-[4-(((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl)amino)methyl]piperidin-1-yl]propanoic acid hydrochloride

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 7 of Example 1.

MS (ESI) m/z: 389 (M+H)⁺.

IR (KBr) ν: 2939, 2837, 1724, 1682, 1542, 1468, 1373, 1217, 1194, 953, 782 cm⁻¹.

40 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.86 (1 H, t, J=5.9 Hz), 8.07 (1 H, dd, J=0.8 Hz, 7.7 Hz), 7.49 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.22 (1 H, dt, J=1.3 Hz, 7.6 Hz), 7.15 (1 H, dt, J=1.0 Hz, 7.6 Hz), 4.75-4.60 (1 H, m), 3.70-3.10 (6 H, m),

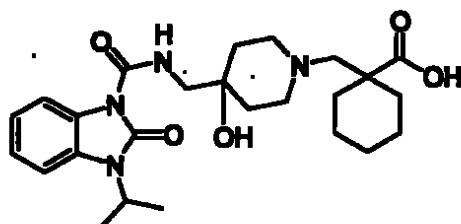
2.83 (2 H, br t, $J=11.2$ Hz), 2.85-2.70 (2 H, m), 1.95-1.75 (3 H, m, including 2 H, d, $J=11.5$ Hz, 1.87 ppm), 1.65-1.40 (8 H, m, including 6 H, d, $J=7.1$ Hz, 1.49 ppm).

Anal. calcd. for $C_{28}H_{38}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 0.8 H_2O$: C, 54.68; H, 7.02; N, 12.75. Found: C, 54.67; H, 6.88; N, 12.70.

5

EXAMPLE 8.

1-[(4-hydroxy-4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylic acid



10 Step 1. methyl 1-(iodomethyl)cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 1 of Example 3 by using Methyl cyclohexanecarboxylate.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.73 (3 H, s), 3.32 (2 H, s), 2.20-2.05 (2 H, m), 1.70-1.20 (8 H, m).

Step 2. Methyl 1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino)methyl]-4-hydroxypiperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylate

15

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 2 of Example 3 by using tert-butyl [(4-hydroxypiperidin-4-yl)methyl]carbamate (*Chem. Pharm. Bull.*, 2002, 50 (9) 1187-1194) and methyl 1-(iodomethyl)cyclohexanecarboxylate (Step 1 of Example 6).

MS (ESI) m/z : 385 ($M+H$) $^+$.

20 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.86 (1 H, br s), 3.66 (3 H, s), 3.11 (2 H, d, $J=6.3$ Hz), 2.55-2.45 (6 H, m), 2.03 (2 H, br d, $J=10.4$ Hz), 1.70-1.15 (18 H, m, including 9 H, s, 1.44 ppm).

Step 3. Methyl 1-[(4-(aminomethyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 3 of Example 3.

MS (ESI) m/z : 285 ($M+H$) $^+$.

25 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.66 (3 H, s), 2.61 (1 H, br s), 2.57-2.45 (5 H, m), 2.35-2.11 (3 H, m), 2.04 (2 H, br d, $J=11.5$ Hz), 1.65-1.45 (8 H, m), 1.45-1.20 (4 H, m).

Step 4. Methyl 1-[(4-hydroxy-4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 4 of Example 3.

30 MS (ESI) m/z : 487 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.12 (1 H, t, $J=5.6$ Hz), 8.30-8.20 (1 H, m), 7.25-7.10 (3 H, m), 4.80-4.65 (1 H, m), 3.66 (3 H, s), 3.54 (2 H, d, $J=5.9$ Hz), 2.80-2.45 (6 H, m), 2.03 (2 H, br d, $J=9.1$ Hz), 1.75-1.47 (12 H, m), 1.47-1.15 (6 H, m).

Step 5. 1-[(4-hydroxy-4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylic acid

35

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 5 of Example 3.

MS (ESI) m/z : 473 ($M+H$)⁺.

m.p.: 184°C.

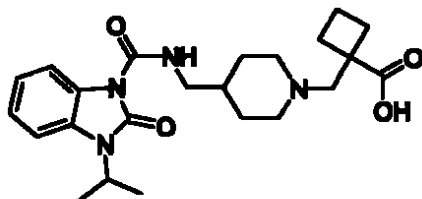
IR (KBr) ν : 3437, 3273, 2843, 1732, 1688, 1601, 1533, 1479, 1452, 1371, 1134, 978, 782 cm^{-1} .

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.94 (1 H, t, $J=5.8$ Hz), 8.09 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.43 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.22 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.14 (1 H, t, $J=7.4$ Hz), 4.75-4.58 (1 H, m), 4.59 (1 H, s), 2.47 (2 H, s), 4.00-3.00 (6 H, m), 1.86 (2 H, d, $J=11.4$ Hz), 1.60-1.10 (18 H, m, including 6 H, d, $J=6.9$ Hz, 1.49 ppm).

Anal. calcd. for C₂₈H₃₈N₄O₈ • 0.5 H₂O: C, 62.36; H, 7.74; N, 11.63. Found: C, 62.62; H, 7.70; N, 11.68.

EXAMPLE 7:

10 1-[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino]methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylic acid



Step 1. methyl 1-[4-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylate

To a stirred mixture of tert-butyl (piperidin-4-ylmethyl)carbamate (12.8 g, 60 mmol) and methyl 1-formylcyclobutanecarboxylate (2.13 g, 15 mmol, Davis, Charles R.; Swenson, Dale C.; Burton, Donald J., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 6843) in tetrahydrofuran was added acetic acid (8.6 mL, 150 mmol) at ambient temperature. After 30 min, sodium triacetoxyborohydride (12.7 g, 60 mmol) was added to the mixture. Then, the mixture was heated to 60°C for 2h.

After cooling, the reaction mixture was poured into sat. NaHCO₃ aq. The aqueous layer was extracted with dichloromethane for 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 (1:1) to give 4.25 g (83%) of the title compound as a white solid.

MS (ESI) m/z : 341 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.69 (3 H, s), 2.96 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 2.75 (2 H, d, $J=11.4$ Hz), 2.67 (2 H, s), 2.37-2.48 (2 H, m), 1.78-2.05 (6 H, m), 1.45-1.65 (2 H, m), 1.43 (9 H, s), 1.09-1.21 (2 H, m).

Step 2. methyl 1-[4-[(aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylate

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 3 from methyl 1-[4-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylate (step 1 of Example 7).

MS (ESI) m/z : 241 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.67 (3 H, s), 2.72-2.78 (2 H, m), 2.66 (2 H, s), 2.54 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 2.34-2.47 (2 H, m), 1.79-2.04 (6 H, m), 1.54-1.64 (2 H, m), 1.05-1.35 (3 H, m).

Step 3. Methyl 1-[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino]methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylate

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 6 of Example 1 from 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one and methyl

1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylate (step 2 of Example 7).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.82-8.88 (1 H, m), 8.28-8.24 (1 H, m), 7.20-7.12 (3 H, m), 4.75-4.62 (1 H, m), 3.70 (3 H, s), 3.27 (2 H, t, J=6.4 Hz), 2.85-2.72 (2 H, m), 2.68 (2 H, s), 2.47-2.35 (2 H, m), 2.05-1.92 (4 H, m), 1.92-1.78 (2 H, m), 1.71-1.61 (2 H, m), 1.58 (6 H, d, J=7.0 Hz), 1.32-1.17 (2 H, m).

MS (ESI) m/z: 443 (M+H⁺).

Step 4. 1-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 5 of Example 3 from Methyl

1-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylate (step 3 of Example 7).

IR (KBr) ν: 3293, 2979, 2937, 2875, 1732, 1687, 1610, 1548, 1479, 1376, 1298, 1203, 1099, 781, 704 cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.02-8.95 (1 H, m), 8.28-8.22 (1 H, m), 7.22-7.12 (3 H, m), 4.76-4.62 (1 H, m), 3.33 (2 H, t, J=6.2 Hz), 3.10-3.00 (2 H, m), 2.77 (2 H, s), 2.58-2.48 (2 H, m), 2.44-2.24 (2 H, m), 1.92-1.79 (2 H, s), 1.99-1.80 (5 H, m), 1.58 (6 H, d, J=7.0 Hz), 1.50-1.33 (3 H, m).

MS (ESI) m/z: 429 (M+H⁺).

Anal. Calcd. for C₂₃H₃₂N₄O₄: C, 64.48; H, 7.53; N, 13.07. Found: C, 64.47; H, 7.43; N, 12.93.

Alternative route to synthesize 1-[(4-[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylic acid is described below.

Step 5. Ethyl 1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylate

The title compound was prepared according to the procedure described in the Step 10 of the Example 1 using [cyclobutylidene(ethoxy)methoxy](trimethyl)silane (Chem. Commun., 1971, 136-137) instead of [methoxy(tetrahydro-4H-pyran-4-ylidene)methoxy](trimethyl)silane.

MS (ESI) m/z: 355 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.55 (1 H, br), 4.17 (2 H, q, J=7.1 Hz), 2.98 (2 H, t, J=6.3 Hz), 2.76 (2 H, d, J=11.4 Hz), 2.48-2.33 (2 H, m), 2.05-1.80 (6 H, m), 1.43 (9 H, s), 1.25 (3 H, q, J=7.1 Hz), 1.40-1.05 (7 H, m).

Step 6. 1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylic acid

A mixture of Ethyl 1-[(4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylate (4.2 g, 11.9 mmol, Step 5), 2N NaOH (18 mL) and EtOH (12 mL) was heated at 50 °C for 4 hrs. The resulting solution was cooled in ice bath and 2N HCl (ca 18 mL) was added until pH of the mixture was ca 5-6. The whole was extracted with CH₂Cl₂ / iPrOH (3:1, 30 mL x 3). Combined organic layer was dried (Na₂SO₄) and filtered. The filtrate was concentrated to give 3.8 g (98%) of the titled compound as yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (1 H, m), 3.20-3.10 (2 H, m), 3.08-2.89 (2 H, m), 2.81 (2 H, s), 2.60-2.38 (4 H, m), 2.35-2.16 (2 H, m), 2.05-1.76 (6 H, m), 1.85 (1 H, m), 1.44 (9 H, s).

mp 160 °C

Step 7. 1-[(4-(aminomethyl)piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylic acid 4-methylbenzenesulfonate

In a 500 mL, 3-necked round bottom flask under N₂, a mixture of

1-[[4-[[[*tert*-butoxycarbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclobutane carboxylic acid (30 g, 92 mmol, Step 6) in THF (150 mL) was stirred at room temperature for 10 min. To this suspension, a solution of p-TsOH H₂O (52.4 g, 276 mmol) in THF (150 mL) was added at room temperature. After stirring at that temp for 10 min, the resulting solution was heated under reflux condition for 3 hrs. After cooling down to room temperature, Et₃N (28.1 mL, 202 mmol) was added very slowly during the period of 1 h with seeding. The white precipitate was formed during the addition of Et₃N. The resulting white suspension was stirred at room temperature for 6 h and it was filtered and the obtained solid was washed with THF (100 mL x 2), dried at 50 °C for 5 h to give 35 g (96 %) of the titled compound as white powder

¹H-NMR (D₂O) δ 7.40 (2 H, d, J = 7.2 Hz), 7.07 (2 H, d, J = 7.2 Hz), 3.28-3.00 (4 H, m), 2.80-2.57 (4 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.18-1.97 (2 H, m), 1.85-1.68 (8 H, m), 1.38-1.12 (2 H, m)
mp: 210 °C

Step 8. 1-[[4-[[[3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl]carbonylamino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclobutanecarboxylic acid

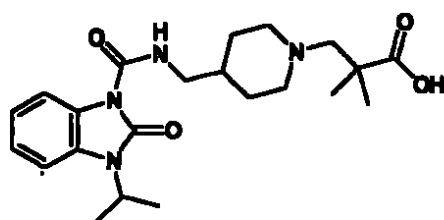
A mixture of 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (486 mg, 2.8 mmol) and chloroformic acid 4-nitrophenyl ester (566 mg, 2.8 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was stirred at room temperature for 5 min. To this mixture, Et₃N (0.84 mL, 6.1 mmol) was added slowly and this mixture became a solution. This solution was added to a mixture of 1-[[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]cyclobutanecarboxylic acid 4-methylbenzene sulfonate (1.1 g, 2.8 mmol, Step 7) in CH₂Cl₂ (5 mL) at room temperature. After stirring for 10 min, Et₃N (0.38 mL, 2.8 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hr. This mixture was washed with 0.5 N HCl aq (10 mL) and saturated NaHCO₃ aq (10 mL) then the organic layer was concentrated. To the residue, saturated NaHCO₃ aq (15 mL) and heptane (15 mL) was added at room temperature and it was stirred for 6 hrs at that temperature. Solid was observed and this mixture was filtered. The obtained solid was washed with H₂O and heptane. After drying, crude material was obtained (1.0 g, 82%) as white solid. This crude material (4.0 g) was purified by recrystallization from toluene (38 mL) to give 2.6 g of the titled compound (86 %) as white solid.

mp. 173°C

PXRD (2θ(±0.1): 10.8, 18.9, 18.9, 28.5)

EXAMPLE 8:

N-[[1-(2-oxocarbonyl-2-methylpropyl)piperidin-4-yl]methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide



Step 1. *tert*-Butyl [[1-(2-benzoyloxycarbonyl-2-methylpropyl)piperidin-4-yl]methyl]carbamate

To a stirred solution of *tert*-butyl (piperidin-4-ylmethyl)carbamate (36.8 g, 181 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (100 mL) was added benzyl 3-chloropivalate (14.2 g, 124 mmol, prepared from 3-chloropivaloyl chloride (25.6 g, 185 mmol) and benzyl alcohol (19.6 g, 181 mmol), ethyldiisopropylamine

(64.0 g, 495 mmol) and sodium iodide (27.1 g, 181 mmol) at ambient temperature. The resulting mixture was stirred at 120 °C for 14 h. The volatile components were removed by evaporation and the resulting residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to give 640 mg (1%) of the title compound as a pale yellow oil.

5 MS (ESI) m/z 406 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.23 (5 H, m), 5.10 (2 H, s), 4.58 (1 H, br t), 2.95 (2 H, m), 2.71 (2 H, m), 2.46 (2 H, br s), 2.06 (2 H, m), 1.57-1.36 (3 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.12 (2 H, m), 1.17 (6 H, s).

Step 2. *N*-(1-(2-benzoyloxycarbonyl-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide

10 To a stirred mixture of 1-isopropyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (*J. Med. Chem.* 1989, 42, 2870-2880) (411 mg, 2.33 mmol) and triethylamine (1.00 mL, 7.17 mmol) in dichloromethane (20.0 mL) was added 4-nitrophenyl chloroformate (470 mg, 2.33 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. To the mixture was added a suspension of

15 concentration of a mixture of *tert*-butyl

[[1-(2-benzoyloxycarbonyl-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate (step 1 of Example 1) (640 mg, 1.49 mmol) and 10% HCl in MeOH (20.0 mL)] and triethylamine (1.00 mL, 7.17 mmol) in dichloromethane (5.00 mL). The resulting mixture was stirred for 13 h at room temperature and 0.5 M NaOH aq. was added to the mixture. The mixture was extracted with dichloromethane. The extracts were washed with

20 0.5 M NaOH aq. and brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, eluting with dichloromethane /methanol (10 : 1)) to give 506 mg (63%) of the title compound as a pale yellow oil.

MS (ESI) m/z 507 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.89 (1 H, br t, $J = 5.7$ Hz), 8.28 (1 H, m), 7.43-7.05 (8 H, m), 5.10 (2 H, s), 4.70 (1 H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.28 (2 H, m), 2.75 (2 H, m), 2.46 (2 H, br s), 2.11 (2 H, m), 1.61 (2 H, m), 1.58 (8 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (1 H, m), 1.28 (2 H, m), 1.18 (6 H, s).

25

Step 3. *N*-(1-(2-oxycarbonyl-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide

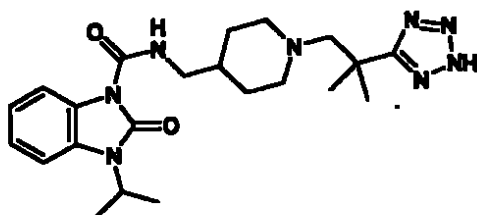
A mixture of *N*-((1-(2-benzoyloxycarbonyl-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide (step 2 of Example z) (418 mg, 0.825 mmol) and 20% $Pd(OH)_2/C$ (58.0 mg) in methanol (80 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen gas at room temperature for 12 h. The catalyst was filtered off on a pad of Celite, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. Recrystallization of the resulting solid with hexane- CH_2Cl_2 afforded a colorless solid 285 mg (84%) as the titled compound.

30

35 MS (ESI) m/z 417 ($M+H$)⁺.

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.80 (1 H, br t, $J = 5.8$ Hz), 8.05 (1 H, m), 7.42 (1 H, m), 7.20 (1 H, m), 7.12 (1 H, m), 4.85 (1 H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.20 (2 H, m), 2.85 (2 H, m), 2.44 (2 H, br s), 2.18 (2 H, m), 1.61 (2 H, m), 1.50 (1 H, m), 1.47 (8 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.20 (2 H, m), 1.04 (6 H, s). The signal which correspond to carboxylic acid was not observed.

40 Anal. calcd. for $C_{22}H_{32}N_4O_4 \cdot 0.1 H_2O$: C, 63.17; H, 7.76; N, 13.39. Found: C, 62.78; H, 7.74; N, 13.11.

EXAMPLE 9:**N-((1-(2-tetrazole-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide**

5

Step 1. 2-benzyl- α,α -dimethyl-2H-tetrazole-5-acetic acid, ethyl ester

To a stirred mixture of α,α -dimethyltetrazole-5-acetic acid, ethyl ester (*J. Med. Chem.* 1998, 39, 2354-2366.) (6.87 g, 37.3 mmol) and K_2CO_3 (12.3 g, 89.0 mmol) in acetone (200 mL) was added benzyl bromide (4.45 mL, 37.4 mmol) at ambient temperature. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 18 h and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (10:1) to give 6.14 g (80%) of the title compound as a colorless oil.

MS (ESI) m/z 275 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.23 (5 H, m), 5.73 (2 H, s), 4.11 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.70 (6 H, s), 1.13 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz).

Step 2. 2-benzyl- α,α -dimethyl-2H-tetrazole-5-acetaldehyde

To a stirred mixture of 2-benzyl- α,α -dimethyl-2H-tetrazole-5-acetic acid, ethyl ester acetaldehyde (step 1 of Example 9) (6.14 g, 22.4 mmol) in dichloromethane (100 mL) at -78 °C was added DIBAL (1.0 M in toluene, 50.0 mL, 50.0 mmol). The resulting mixture was stirred at -78 °C for 4 h. To the reaction mixture was added DIBAL (1.0 M in toluene, 25.0 mL, 25.0 mmol) and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 8 h. To the mixture were added 2 M aqueous HCl (100 mL) and saturated aqueous NH_4Cl (20 mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (10:1) to give 3.45 g (87%) of the title compound as a colorless oil.

MS (ESI) m/z 231 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.68 (1 H, s), 7.45-7.23 (5 H, m), 5.74 (2 H, s), 1.68 (6 H, s).

Step 3. tert-Butyl ((1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl)carbamate

To a stirred solution of 2-benzyl- α,α -dimethyl-2H-tetrazole-5-acetaldehyde (step 2 of Example 9) (1.28 g, 5.58 mmol) and tert-butyl (piperidin-4-ylmethyl)carbamate (2.40 g, 11.2 mmol) in tetrahydrofuran (300 mL) were added $NaBH(OAc)_3$ (5.90 g, 27.8 mmol) and AcOH (1.87 g, 27.8 mmol). The resulting mixture was stirred at 60 °C for 9 h and concentrated under reduced pressure. To the stirred residual oil and solid were added saturated aqueous $NaHCO_3$ and dichloromethane. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1:1) to give 830 mg (35%) of the title compound as a colorless oil.

MS (ESI) m/z 429 ($M+H^+$).

35

70

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43-7.23 (5 H, m), 5.72 (2 H, s), 4.50 (1 H, br t), 2.91 (2 H, m), 2.58 (2 H, br s), 2.49 (2 H, m), 2.05 (2 H, m), 1.68-1.14 (3 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.38 (6 H, s), 1.00 (2 H, m).

Step 4. *N*-((1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide

5 The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 8 from 1-isopropyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one and *tert*-Butyl.

[[1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate (step 3 of Example 9).

MS (ESI) *m/z*: 531 (M+H)⁺.

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (1 H, br t, *J* = 5.7 Hz), 8.26 (1 H, m), 7.43-7.08 (6 H, m), 5.72 (2 H, s), 4.70 (1 H, septet, *J* = 7.0 Hz), 3.21 (2 H, m), 2.59 (2 H, br s), 2.51 (2 H, m), 2.07 (2 H, m), 1.65-1.32 (3 H, m), 1.58 (6 H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.38 (6 H, s), 1.10 (2 H, m).

Step 5. *N*-((1-(2-methyl-2-tetrazolepropyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide

15 The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 8 from *N*-((1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-methylpropyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide (step 4 of Example 9).

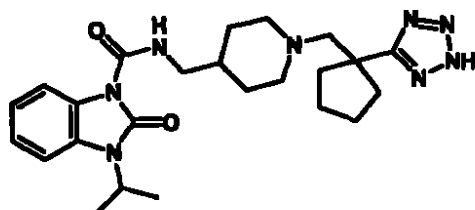
MS (ESI) *m/z*: 441 (M+H)⁺.

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.77 (1 H, br t, *J* = 5.9 Hz), 8.04 (1 H, m), 7.40 (1 H, m), 7.18 (1 H, m), 7.11 (1 H, m), 4.63 (1 H, septet, *J* = 7.0 Hz), 3.15 (2 H, m), 2.54 (2 H, br s), 2.43 (2 H, m), 2.10 (2 H, m), 1.60-1.25 (3 H, m), 1.45 (6 H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.32 (6 H, s), 1.14 (2 H, m). The signal which correspond to tetrazole was not observed.

Anal. calcd. for C₂₂H₂₈N₆O₄ · 0.95 H₂O: C, 57.74; H, 7.47; N, 24.48. Found: C, 58.03; H, 7.43; N, 24.10.

EXAMPLE 10:

25 ***N*-((1-(2-cyclopentyl-2-tetrazoleethyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide**



Step 1. α-cyclopentyltetrazole-5-acetic acid, ethyl ester

30 To a stirred solution of 1-cyano-1-cyclopentanecarboxylic acid, ethyl ester (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 369-374.) (6.19 g, 37.0 mmol) in 1,4-dioxane (100 mL) was added ^tBu₃SnN₃ (12.3 g, 37.0 mmol) at ambient temperature. The resulting mixture was refluxed for 15 h and concentrated under reduced pressure. To the resulting residue was added 4 M HCl in 1,4-dioxane (50 mL) and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was washed twice with hexane to give crude product of the title compound as a yellow oil, which was used for the next step without further purification.

85 **Step 2. 2-benzyl-α-cyclopentyl-2*H*-tetrazole-5-acetic acid, ethyl ester**

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 1 of Example 9

71

from α -cyclopentyltetrazole-5-acetic acid, ethyl ester (step 1 of Example 10).

MS (ESI) m/z : 301 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.23 (5 H, m), 5.73 (2 H, s), 4.11 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.55-2.35 (4 H, m), 1.88-1.58 (4 H, m), 1.12 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz).

5 Step 3. 2-benzyl- α -cyclopentyl-2H-tetrazole-5-acetaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 2 of Example 9 from 2-benzyl- α -cyclopentyl-2H-tetrazole-5-acetic acid, ethyl ester (step 2 of Example 10).

MS (ESI) m/z : 257 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.71 (1 H, s), 7.50-7.30 (5 H, m), 5.74 (2 H, s), 2.45-2.18 (4 H, m), 1.85-1.66 (4 H, m).

10 Step 4. *tert*-Butyl [(1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-cyclopentylethyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 9 from 2-benzyl- α -cyclopentyl-2H-tetrazole-5-acetaldehyde (step 3 of Example 10).

MS (ESI) m/z : 455 ($M+H^+$).

15 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.23 (5 H, m), 5.72 (2 H, s), 4.87 (1 H, br t), 2.88 (2 H, m), 2.66 (2 H, br s), 2.48 (2 H, m), 2.24 (2 H, m), 1.83 (2 H, m), 1.83 (2 H, m), 1.78-1.48 (4 H, m), 1.43 (9 H, s), 1.37 (2 H, m), 1.23 (1 H, m), 0.94 (2 H, m).

Step 5. *N*-[(1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-cyclopentylethyl)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 step 2 of Example 8 from 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one and *tert*-Butyl [(1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-cyclopentylethyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate (step 4 of Example 10).

MS (ESI) m/z : 557 ($M+H^+$).

25 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.85 (1 H, br t, $J = 5.5$ Hz), 8.26 (1 H, m), 7.43-7.08 (8 H, m), 5.73 (2 H, s), 4.70 (1 H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.19 (2 H, m), 2.70 (2 H, br s), 2.53 (2 H, m), 2.25 (2 H, m), 2.15-1.35 (11 H, m), 1.56 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.07 (2 H, m).

Step 6. *N*-[(1-(2-cyclopentyl-2-tetrazoleethyl)piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

30 The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 8 from *N*-[(1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-cyclopentylethyl)piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide (step 5 of Example 10).

MS (ESI) m/z : 457 ($M+H^+$).

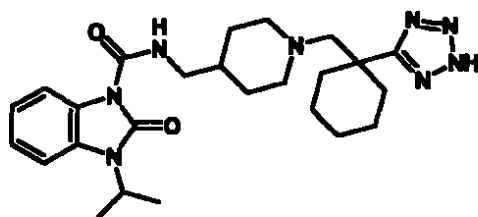
35 ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.76 (1 H, br t, $J = 5.9$ Hz), 8.04 (1 H, m), 7.40 (1 H, m), 7.16 (1 H, m), 7.11 (1 H, m), 4.64 (1 H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.14 (2 H, m), 2.83 (2 H, br s), 2.54 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 2.00 (2 H, m), 1.76 (2 H, m), 1.68-0.98 (9 H, m), 1.46 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz). The signal which correspond to tetrazole was not observed.

Anal. calcd. for $C_{24}H_{34}N_8O_4 \cdot 1.0 H_2O \cdot 0.5 CH_2Cl_2$: C, 55.83; H, 7.08; N, 21.26. Found: C, 55.71; H, 7.48; N, 20.86.

EXAMPLE 11:

40 *N*-[(1-(2-cyclohexyl-2-tetrazoleethyl)piperidin-4-yl)methyl]-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide

72

imidazole-1-carboxamideStep 1. α -cyclohexyltetrazole-5-acetic acid, ethyl ester

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 1 of Example 10 from 1-cyano-1-cyclohexanecarboxylic acid, ethyl ester (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 369-374.).

Step 2. 2-benzyl- α -cyclohexyl-2H-tetrazole-5-acetic acid, ethyl ester

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 1 of Example 9 from α -cyclohexyltetrazole-5-acetic acid, ethyl ester (step 1 of Example 11).

MS (ESI) m/z 315 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.45-7.23 (5 H, m), 5.75 (2 H, s), 4.11 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.36-2.16 (4 H, m), 1.70-1.44 (6 H, m), 1.12 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz).

Step 3. 2-benzyl- α -cyclohexyl-2H-tetrazole-5-acetaldehyde

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 2 of Example 9 from 2-benzyl- α -cyclohexyl-2H-tetrazole-5-acetic acid, ethyl ester (step 2 of Example 11).

MS (ESI) m/z 271 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.55 (1 H, s), 7.45-7.25 (5 H, m), 5.75 (2 H, s), 2.34-2.16 (2 H, m), 2.14-1.94 (2 H, m), 1.70-1.32 (6 H, m).

Step 4. *tert*-Butyl [(1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-cyclohexylethyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 3 of Example 9 from 2-benzyl- α -cyclohexyl-2H-tetrazole-5-acetaldehyde (step 3 of Example 11).

MS (ESI) m/z 469 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.43-7.23 (5 H, m), 5.74 (2 H, s), 4.55 (1 H, br t), 2.87 (2 H, m), 2.82-1.05 (17 H, m), 2.49 (2 H, br s), 1.43 (9 H, s), 0.93 (2 H, m).

Step 5. *N*-[(1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-cyclohexylethyl)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 2 of Example 8 from 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one and *tert*-Butyl [(1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-cyclohexylethyl)piperidin-4-yl)methyl]carbamate (step 4 of Example 11).

MS (ESI) m/z 571 ($M+H^+$).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.86 (1 H, br t, $J = 5.7$ Hz), 8.26 (1 H, m), 7.43-7.06 (6 H, m), 5.73 (2 H, s), 4.70 (1 H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.16 (2 H, m), 2.61 (2 H, br s), 2.45-1.15 (17 H, m), 1.56 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.04 (2 H, m).

Step 6. *N*-[(1-(2-cyclohexyl-2-tetrazolethyl)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 3 of Example 8

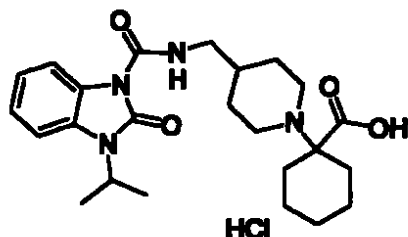
from *N*-((1-(2-(2-benzyltetrazole)-2-cyclohexylethyl)piperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazole-1-carboxamide (step 5 of Example 11).

MS (ESI) *m/z* 481 (*M*+*H*)⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.76 (1 H, br t, *J* = 5.9 Hz), 8.04 (1 H, m), 7.41 (1 H, m), 7.18 (1 H, m), 7.12 (1 H, m), 4.84 (1 H, septet, *J* = 7.0 Hz), 3.14 (2 H, m), 2.38 (2 H, br s), 2.33-2.10 (4 H, m), 1.98 (2 H, m), 1.85-0.98 (13 H, m), 1.46 (6 H, d, *J* = 7.0 Hz). The signal which correspond to tetrazole was not observed.

EXAMPLE 12:

1-4-((1-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)carbamylamino)methyl)piperidin-1-yl)cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride



Step 1. *tert*-butyl 1-(4-oxopiperidin-1-yl)cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 3 of Example 1 by using *tert*-butyl 1-aminocyclohexanecarboxylate (Kenner et al., *J.Chem.Soc.*, 1998, 6239,6243.).

MS (ESI) *m/z* 282 (*M*+*H*)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.92 (4 H, t, *J*=6.9 Hz), 2.41 (4 H, t, *J*=6.0 Hz), 2.01-1.89 (2 H, m), 1.76-1.62 (4 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.53-1.33 (4 H, m).

Step 2. *tert*-butyl 1-(4-cyanopiperidin-1-yl)cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 4 of Example 1 by using *tert*-butyl 1-(4-oxopiperidin-1-yl)cyclohexanecarboxylate.

MS (ESI) *m/z* 283 (*M*+*H*)⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.94-2.85 (2 H, m), 2.87-2.56 (1 H, m), 2.55-2.42 (2 H, m), 1.98-1.72 (6 H, m), 1.70-1.23 (8 H, m), 1.48 (9 H, s).

Step 3. *tert*-butyl 1-4-(aminomethyl)piperidin-1-ylcyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 5 of Example 1 by using *tert*-butyl 1-(4-cyanopiperidin-1-yl)cyclohexanecarboxylate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.07-3.18 (2 H, m), 2.55 (2 H, d, *J*=8.4 Hz), 2.15-1.94 (4 H, m), 1.47 (9 H, s), 1.76-1.19 (13 H, m), 1.19-1.03 (2 H, m),.

MS (ESI) *m/z* 297 (*M*+*H*)⁺.

Step 4. *tert*-butyl 1-4-((1-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)carbamylamino)methyl)piperidin-1-yl)cyclohexanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 6 of Example 1 by using 1-isopropyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one and *tert*-butyl 1-(4-cyanopiperidin-1-yl)cyclohexanecarboxylate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.97-8.88 (1 H, m), 8.29-8.24 (1 H, m), 7.21-7.11 (3 H, m), 4.78-4.64 (1 H, m), 3.29 (2

74

H, t, J=8.2 Hz), 3.19-3.09 (2 H, m), 2.16-2.05 (2 H, m), 2.04-1.93 (2 H, m), 1.83-1.73 (2 H, m), 1.56 (6 H, d, J=7.0 Hz), 1.46 (9 H, s), 1.70-1.39 (2 H, m), 1.38-1.16 (7 H, m).

MS (ESI) m/z: 499 (M+H⁺).

Step 5. 1-[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]cyclohexanecarboxylic acid hydrochloride

To a stirred solution of *tert*-butyl

1-[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]cyclohexanecarboxylate (400mg, 0.802mmol) in dichloromethane (5 mL) was added trifluoroacetic acid (5 mL, 85.2 mmol) at room temperature. After 12h, the volatile components were removed under reduced pressure. To the residue was added 4N HCl in dioxane (5.0 mL) was added and stirred for 10 min. Then, the volatile

was removed under reduced pressure. The residue was precipitated in diethylether/ethanol to give 370 mg of the titled compound as a colorless powder..

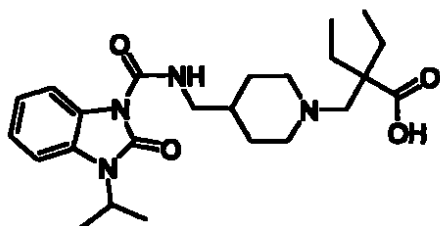
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.94-8.82 (1 H, m), 7.45 (1 H, d, J=7.9 Hz), 7.27-7.10 (2 H, m), 4.73-4.61 (1 H, m), 3.71-3.19 (7 H, m), 2.98-2.81 (2 H, m), 2.38-2.26 (2 H, m), 1.98-1.53 (10 H, m), 1.49 (6 H, d, J=7.0 Hz), 1.38-1.03 (2 H, m).

MS (ESI) m/z: 443 (M+H⁺).

Anal. Calcd. for C₂₄H₃₅N₄O₄·2H₂O: C, 55.97; H, 7.63; N, 10.66. Found: C, 55.61; H, 7.51; N, 10.48.

EXAMPLE 13:

2-ethyl-2-[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]butanoic acid



Step 1. Methyl 2-ethyl-2-[4-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]-2-ethylbutanoate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 1 of Example 7 by using methyl 2-ethyl-2-formylbutanoate (Okano, K.; Morimoto, T.; Sekiya, M. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1985, 3, 119)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.62-4.48 (1 H, br), 3.65 (3 H, s), 3.01-2.93 (2 H, m), 2.73-2.65 (2 H, m), 2.46 (2 H, s), 2.13-2.02 (2 H, m), 1.73-1.60 (6 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.28-1.10 (3 H, m), 0.78 (6 H, t, J=7.5 Hz)

MS (ESI) m/z: 357 (M+H⁺).

Step 2. Methyl 2-ethyl-2-[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]butanoate

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 2 of Example 8 from 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one and Methyl

2-[[4-[[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]piperidin-1-yl]methyl]-2-ethylbutanoate (step 1 of Example 13).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.92-8.88 (1 H, m), 8.28-8.23 (1 H, m), 7.20-7.12 (3 H, m), 4.77-4.61 (1 H, m), 3.65 (3

H, s), 3.27 (2 H, t, J=6.4 Hz), 2.75-2.66 (2 H, m), 2.47 (2 H, s), 2.16-2.05 (2 H, m), 1.72-1.49 (10 H, m), 1.38-1.21 (5 H, m), 0.76 (6 H, d, J=7.5 Hz)

MS (ESI) m/z 459 (M+H⁺).

Step 3. 2-ethyl-2-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]butanoic acid

The title compound was prepared according to the procedure described in Step 5 of Example 3 from Methyl

2-ethyl-2-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]butanoate (step 3 of Example 13).

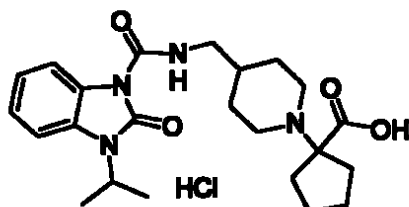
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.03-8.94 (1 H, m), 8.27-8.21 (1 H, m), 7.20-7.12 (3 H, m), 4.76-4.63 (1 H, m), 3.34 (2 H, t, J=6.2 Hz), 3.16-3.06 (2 H, m), 2.80 (2 H, s), 2.55-2.38 (2 H, m), 1.94-1.38 (2 H, m), 1.80-1.38 (15 H, m), 0.66 (6 H, d, J=7.5 Hz)

MS (ESI) m/z 445 (M+H⁺).

Anal. Calcd. for C₂₄H₃₇N₄O₄Cl·0.2H₂O: C, 59.48; H, 7.76; N, 11.56. Found: C, 59.36; H, 7.74; N, 11.29.

EXAMPLE 14:

1-[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]cyclopentanecarboxylic acid hydrochloride



Step 1. tert-butyl 1-(4-oxopiperidin-1-yl)cyclopentanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 3 of Example 1 by using tert-butyl 1-aminocyclopentanecarboxylate (WO 9105796)

MS (ESI) m/z 288 (M+H⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.93 (4 H, t, J=5.9 Hz), 2.41 (4 H, t, J=6.0 Hz), 2.39-2.26 (2 H, m), 1.85-1.54 (8 H, m), 1.46 (9 H, s).

Step 2. tert-butyl 1-(4-cyanopiperidin-1-yl)cyclopentanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 4 of Example 1 by using tert-butyl 1-(4-oxopiperidin-1-yl)cyclopentanecarboxylate.

MS (ESI) m/z 279 (M+H⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.94-2.82 (2 H, m), 2.67-2.49 (3 H, m), 2.33-2.21 (2 H, m), 1.96-1.72 (5 H, m), 1.70-1.40 (6 H, m), 1.46 (9 H, s).

Step 3. tert-butyl 1-[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]cyclopentanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 5 of Example 1 by using tert-butyl 1-(4-cyanopiperidin-1-yl)cyclopentanecarboxylate.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.07-2.95 (2 H, m), 2.80-2.62 (2 H, m), 2.41-1.19 (4 H, m), 1.78-1.62 (4 H, m), 1.61-1.40 (12 H, m), 1.19-1.03 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 283 ($M+H^+$).

Step 4. tert-butyl 1-[4-((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl]cyclopentanecarboxylate

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 8 of Example 1 by using 1-isopropyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one and tert-butyl 1-[4-(aminomethyl)piperidin-1-yl]cyclopentanecarboxylate.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.96-8.84 (1 H, m), 8.29-8.22 (1 H, m), 7.21-7.11 (3 H, m), 4.77-4.56 (1 H, m), 3.29 (2 H, t, $J=6.2$ Hz), 3.07-2.94 (2 H, m), 2.37-2.17 (4 H, m), 1.82-1.63 (6 H, m), 1.56 (6 H, d, $J=7.1$ Hz), 1.46 (9 H, s), 1.61-1.49 (2 H, m), 1.36-1.16 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 485 ($M+H^+$).

Step 5. 1-[4-((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl]cyclopentanecarboxylic acid hydrochloride

The title compound was prepared by a method similar to that shown in the Step 5 of Example 12 by using tert-butyl 1-[4-((3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonylamino)methyl]piperidin-1-yl]cyclopentanecarboxylate.

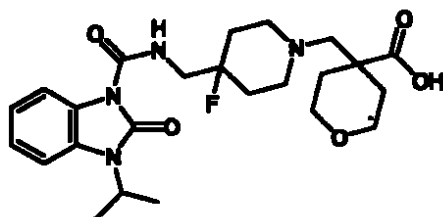
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.91-8.82 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, $J=7.5$ Hz), 7.45 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.26-7.09 (2 H, m), 4.74-4.56 (1 H, m), 3.60-3.00 (6 H, m), 2.26-2.10 (4 H, m), 1.96-1.57 (9 H, m), 1.49 (6 H, d, $J=7.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 429 ($M+H^+$).

Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$: C, 59.41; H, 7.16; N, 12.05. Found: C, 59.14; H, 7.22; N, 11.82.

EXAMPLE 18:

N-((1-((4-oxocarbonyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide



Step 1. Benzyl tetrahydropyran-4-yl-carboxylate

A mixture of tetrahydropyran-4-yl-carboxylic acid (910 mg, 6.99 mmol) and SOCl_2 (5.0 mL) was stirred for 1 h at 60°C and concentrated *in vacuo*. To the residue were added benzyl alcohol (1.62 g, 14.1 mmol) and tetrahydrofuran (5.0 mL) at ambient temperature. The resulting mixture was stirred for 13 h at ambient temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin layer chromatography (silica gel, eluting with hexane/ethyl acetate (2 : 1)) to give 1.06 g (70%) of the title compound as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45-7.25 (5 H, m), 5.13 (2 H, s), 3.95 (2 H, m), 3.42 (2 H, m), 2.69 (1 H, m), 1.94-1.68 (4 H, m).

Step 2. Benzyl 4-isodomethyltetrahydropyran-4-yl-carboxylate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 1 of Example 3 from benzyl tetrahydropyran-4-yl-carboxylate (step 1 of Example 15).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45-7.25 (5 H, m), 5.19 (2 H, s), 3.80 (2 H, m), 3.47 (2 H, m), 3.31 (2 H, s), 2.18 (2 H, m), 1.56 (2 H, m).

Step 3. *N*-benzoyl-4-*tert*-butoxycarbonylaminomethyl-4-fluoropiperidine

A mixture of *N*-benzoyl-4-aminomethyl-4-fluoropiperidine (*J. Med. Chem.* 1999, 42, 1648-1660.) (3.54 g, 15.0 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (4.91 g, 22.5 mmol) in methanol (80 mL) was stirred at room temperature for 15 h and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was chromatographed on a column of silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (1 : 1) to give 4.52 g (89%) of the title compound as a colorless oil.

MS (ESI) *m/z*: 337 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55-7.25 (5 H, m), 5.16 (1 H, br t, *J* = 6.3 Hz), 4.51 (1 H, m), 3.62 (1 H, m), 3.55-3.00 (4 H, m), 2.10-1.25 (4 H, m), 1.43 (9 H, s).

Step 4. 4-*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl-4-fluoropiperidine

A mixture of *N*-benzoyl-4-*tert*-butoxycarbonylaminomethyl-4-fluoropiperidine (step 3 of Example 15) (4.42 g, 13.1 mmol), NaOH (2.62 g, 65.5 mmol), H₂O (9.00 mL) and ethanol (90.0 mL) was refluxed for 15 h and concentrated *in vacuo*. To the resulting residue were added water and chloroform. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Recrystallization of the resulting solid with hexane-CH₂Cl₂ afforded a colorless solid 1.77 g (58%) as the title compound.

MS (ESI) *m/z*: 233 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.93 (1 H, m), 3.30 (2 H, dd, *J* = 21.5, 6.3 Hz), 2.91 (4 H, m), 1.88-1.34 (4 H, m), 1.45 (9 H, s). The signal which correspond to amino group was not observed.

Step 5. *tert*-Butyl ((1-[(4-benzoyloxycarbonyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)carbamate

The title compound was prepared according to the procedure described in step 2 of Example 3 from 4-*tert*-butoxycarbonylaminomethyl-4-fluoropiperidine (step 4 of Example 15) and benzyl 4-iodomethyltetrahydropyran-4-yl-carboxylate (step 2 of Example 15).

MS (ESI) *m/z*: 465 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45-7.25 (5 H, m), 5.16 (2 H, s), 4.78 (1 H, br t), 3.80 (2 H, m), 3.46 (2 H, m), 3.23 (2 H, dd, *J* = 21.9, 6.3 Hz), 2.64-2.32 (4 H, m), 2.52 (2 H, s), 2.08 (2 H, m), 1.90-1.35 (6 H, m), 1.45 (9 H, s).

Step 6. *N*-((1-[(4-Benzoyloxycarbonyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]-4-fluoropiperidin-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 in step 6 of Example 1 from 1-isopropyl-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one and *tert*-Butyl ((1-[(4-benzoyloxycarbonyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)carbamate (step 5 of Example 15).

MS (ESI) *m/z*: 587 (M+H)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.08 (1 H, br t, *J* = 6.0 Hz), 8.25 (1 H, m), 7.48-7.06 (6 H, m), 5.16 (2 H, s), 4.71 (1 H, septet, *J* = 7.0 Hz), 3.80 (2 H, m), 3.54 (2 H, dd, *J* = 20.9, 6.0 Hz), 3.46 (2 H, m), 2.65-2.36 (4 H, m), 2.53 (2 H, br s), 2.08 (2 H, m), 1.88-1.44 (6 H, m), 1.56 (6 H, d, *J* = 7.0 Hz).

Step 7. *N*-((1-[(4-Oxycarbonyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]-4-fluoropiperidin-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 3 of Example 1 from *N*-({1-[(4-benzylloxycarbonyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl}-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-1-carboxamide (step 6 of Example 15).

5 MS (ESI) m/z 477 (M+H)⁺.

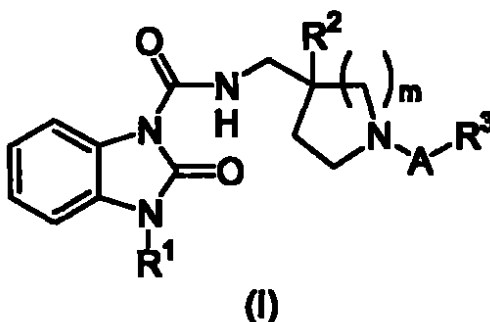
¹H NMR (CD₃OD) δ 7.83 (1 H, m), 7.12 (1 H, m), 7.02 (1 H, m), 6.93 (1 H, m), 4.49 (1 H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.85-3.36 (6 H, m), 3.15-2.82 (4 H, m), 2.80 (2 H, br s), 1.98-1.70 (6 H, m), 1.35 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.34 (2 H, m). The signals which correspond to amide and carboxylic acid were not observed.

10 All publications, including but not limited to, issued patents, patent applications, and journal articles, cited in this application are each herein incorporated by reference in their entirety.

Although the invention has been described above with reference to the disclosed embodiments, those skilled in the art will readily appreciate that the specific experiments detailed are only illustrative of
15 the invention. It should be understood that various modifications can be made without departing from the spirit of the invention. Accordingly, the invention is limited only by the following claims.

The claimed invention is:

1. A compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

- 5 A is an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3 to 6-membered ring optionally containing at least one
- 10 heteroatom selected from N, O, and S;
- R¹ is an isopropyl group or a cyclopentyl group;
- R² is a hydrogen atom, a halogen atom or a hydroxy group;
- R³ is a carboxy group, a tetrazolyl group, a 5-oxo-1,2,4-oxadiazole-3-yl group or a 5-oxo-1,2,4-thiadiazole-3-yl group; and
- 15 m is the integer 1 or 2.

2. The compound or the pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in claim 1, wherein R¹ is an isopropyl group;

R² is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group;

20 R³ is a carboxy group or a tetrazolyl group;

A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the

25 carbon atoms to which they are attached to form a 3 to 6-membered ring

optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and

m is the integer 2.

30 3. The compound or the pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in claim 1, wherein R¹ is an isopropyl group;

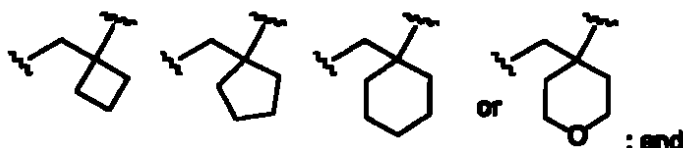
R² is a hydrogen atom;

R³ is a carboxy group or a tetrazolyl group;

A is an alkylene group having 1 to 2 carbon atoms, said alkylene group being substituted with 2 geminal

substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 6 carbon atoms, wherein said geminal substituents can be taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 3- to 6-membered ring optionally containing at least one heteroatom selected from N, O, and S; and
 5 m is the integer 2.

4. The compound or the pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in claim 1, wherein R¹ is an isopropyl group;
 10 R² is a hydrogen atom;
 R³ is a carboxy group or a tetrazolyl group;
 A is

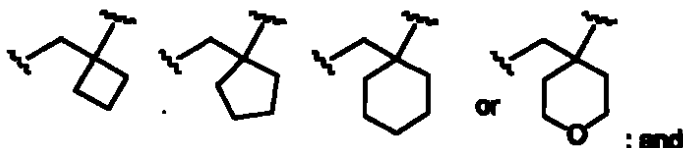


m is the integer 2.

15

5. The compound or the pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in claim 4, wherein R¹ is an isopropyl group;
 R² is a hydrogen atom, a fluorine atom or a hydroxy group;
 R³ is a carboxy group;

20 A is



m is the integer 2.

- 25 6. The compound as claimed in claim 1, which is selected from:
 4-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid;
 1-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclohexanecarboxylic acid;
 30 1-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclopentanecarboxylic acid;
 1-[[4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclopropanecarboxylic acid;
 1-[[4-hydroxy-4-[[[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl]methyl]cyclohexanecarboxylic acid;

35

1-[[4-([[(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonyl]amino)methyl]piperidin-1-yl)methyl]cyclobutanecarboxylic acid;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

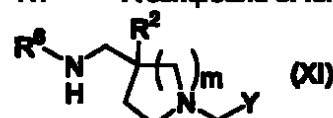
7. A pharmaceutical composition comprising the compound or the pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 6, and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A pharmaceutical composition as claimed in claim 7, further comprising another pharmacologically active agent.

9. A method for the treatment of a condition mediated by 5-HT₄ receptor activity, in a mammalian subject, including a human, which comprises administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of the compound or the pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as claimed in any one of claims 1 to 6.

10. The method as claimed in claim 9, wherein said condition is 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 or apnea syndrome.

11. A compound of formula



or a salt thereof, wherein:

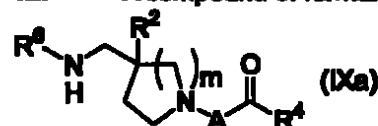
R² is a hydrogen atom, a hydroxy group or a halogen atom;

R⁶ is a hydrogen atom or an amino-protecting group;

Y is an alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms, a dialkylamino group having 2 to 8 carbon atoms, an imidazolyl group, a phthalimidyl group, succinimidyl group or sulfonyl group; and

m is 1 or 2.

12. A compound of formula



or a salt thereof, wherein:

A is an alkylene group having 1 to 4 carbon atoms, said alkylene group being unsubstituted or substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of a halogen atom, an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, a hydroxy-alkyl group having 1 to 4 carbon atoms and an alkoxy-alkyl group having 2 to 8 carbon atoms, wherein any 2 non-halogen substituents can be taken together with the carbon atoms to which they are attached to form a 3 to 6-membered ring optionally containing at least one

heteroatom selected from N, O, and S;

R^2 is a hydrogen atom, a hydroxy group or a halogen atom;

R^4 is a hydroxy group or a carboxy-protecting group;

R^5 is a hydrogen atom or an amino-protecting group; and

5 m is 1 or 2.

Derivados de ácido carboxílico de bencimidazolona

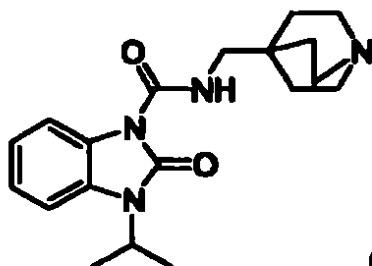
Antecedentes de la Invención

Esta invención se refiere a derivados de ácido carboxílico de bencimidazolona. Estos compuestos tienen actividad selectiva agonista del receptor 5 - HT₄. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, procedimiento de tratamiento y uso, que comprende los derivados anteriores para el tratamiento de afecciones patológicas mediadas por la actividad del receptor 5 - HT₄; en particular actividad agonista del receptor 5 - HT₄.

En general, los agonistas del receptor 5 - HT₄ se encuentra que son útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades tales como enfermedad de 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, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea (véase *TiPs*, 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. Eglen y col., *TiPS*, 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).

El documento WO 94/00449 describe compuestos de bencimidazolona

como agonistas o antagonistas de 5 - HT₄ y/o antagonistas de 5 - HT₃. Especialmente, los compuestos representados por la siguiente fórmula se describen como ejemplo 10:



Compuesto A

- 5 Existe una necesidad de proporcionar nuevos agonistas de 5 - HT₄ que son buenos candidatos fármacos. En particular, los compuestos preferidos se deben unir de forma potente al receptor 5 - HT₄ mientras que muestran poca afinidad para otros receptores y muestran actividad funcional como agonistas. Se deben absorber bien desde el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente
- 10 estables y poseer propiedades farmacocinéticas deseables. Cuando se dirigen contra receptores en el sistema nervioso central deben cruzar la barrera sangre - cerebro libremente y cuando se dirigen selectivamente contra receptores en el sistema nervioso periférico no deben cruzar la barrera sangre - cerebro. No deben ser tóxicos y deben demostrar pocos efectos secundarios. Además, el
- 15 candidato fármaco ideal existirá en una forma física que es estable, no higroscópica y fácil formulación.

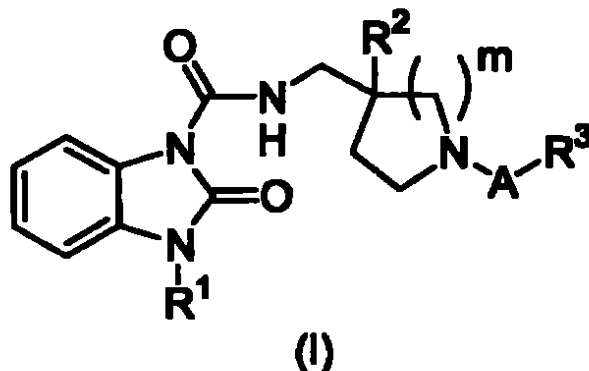
Resumen de la Invención

- En esta invención, se ha encontrado ahora que (1) reemplazando el
- 20 anillo de quinuclidina con un anillo de piperidina/pirrolidina mejora la afinidad por el receptor 5 - HT₄, y/o (2) la introducción del resto carboxi disminuye la

afinidad por dofetilida que da como resultado la prevención de la prolongación de QT.

Por lo tanto, ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención tienen mayor actividad agonista selectiva de 5-HT₄ y/o afinidad a dofetilida mejorada, comparada con la técnica anterior, y de este modo son útiles para el tratamiento de afecciones patológicas mediadas por la actividad de 5-HT₄ tal como enfermedad de 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, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea (especialmente producida por una administración de opioides).

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo
5 hidroxi - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3-, 4-, 5-, ó 6- miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y
10 S;

R¹ es un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

R³ es un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo; y

15 m es el número entero 1 ó 2.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se ha expuesto anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo
20 hidroxi - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no
25 halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los

que están unidos para formar un anillo de 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;

R¹ es un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxí;

5 R³ es un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo; y

m es el número entero 1 ó 2.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se ha expuesto anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, en la que:

A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí -
15 alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;

20 R¹ es un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxí;

R³ es un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo; y

m es el número entero 1 ó 2.

25 Una realización de la invención proporciona un compuesto de fórmula (I),

como se ha expuesto anteriormente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxilalquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 4 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;

R¹ es un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

R³ es un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo; y

m es el número entero 1 ó 2.

También, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se ha descrito en esta memoria descriptiva, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor 5-HT₄; en particular actividad agonista de 5-HT₄.

Preferiblemente, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, cada uno como se ha descrito en esta memoria descriptiva, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades

seleccionadas entre enfermedad de 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
5 sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.

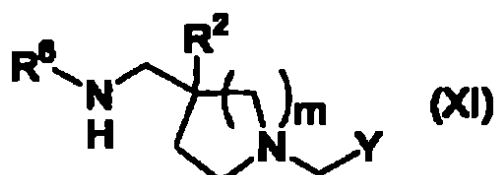
También la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato
10 del mismo farmacéuticamente aceptable, cada uno como se ha descrito en esta memoria descriptiva, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor 5 - HT₄, en un
15 sujeto mamífero, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en esta memoria descriptiva.

Los ejemplos de afecciones mediadas por actividad del receptor 5 - HT₄
20 incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de 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
25 cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos

cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.

También, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XI)



5

o una sal del mismo, en la que

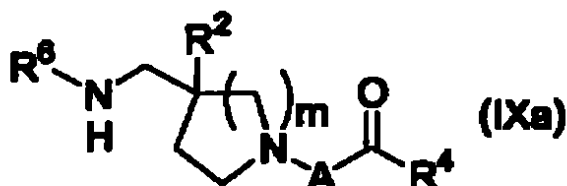
R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno;

R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino;

Y es un grupo alcoxi que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, un grupo imidazolio, un grupo ftalimidilo, grupo succinimidilo o grupo sulfonilo; y

m es 1 ó 2.

También, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IXa)



15

o una sal del mismo, en la que

A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de

20

halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los
5 que están unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí o un átomo de halógeno;

R^4 es un grupo hidroxí o un grupo protector de carboxí;

R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y

10 m es 1 ó 2.

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

15

Descripción detallada de la invención

En los compuestos de la presente invención:

Cuando A es un grupo alquileno que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena lineal, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno. De éstos,
20 se prefieren metileno y etileno; y etileno es el más preferido.

Cuando el sustituyente de A es un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De éstos, se prefieren grupos alquilo
25

que tienen entre 1 y 3 átomos de carbono; se prefieren más metilo, etilo, propilo e isopropilo; y metilo y etilo son los más preferidos.

Cuando el sustituyente de Y es un grupo alcoxi que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, éste representa el átomo de oxígeno sustituido con dicho grupo alquilo, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un metoxi, etoxi, 5 propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi. De éstos, se prefieren grupos alquilo que tienen entre 1 y 2 átomos de carbono; metoxi son los más preferidos.

Cuando el sustituyente de Y es un grupo dialquilamino que tiene entre 2 10 y 8 átomos de carbono, éste representa el grupo amino sustituido con dos de dichos grupos alquilo, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, y N,N-di(1-metilpropil)amino. De éstos, se prefieren grupos dialquilamino que tienen entre 2 y 4 átomos de carbono; se 15 prefieren más dimetilamino, N-metil-N-etilamino, y dietilamino.

Cuando el sustituyente A es un grupo hidroxi - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 4- 20 hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxi-2-metilpropilo y 3-hidroxi-1-metilpropilo. De éstos, se prefieren grupos hidroxi - alquilo que tienen entre 1 y 3 átomos de carbono; se prefieren más hidroximetilo, 2-hidroxietilo, y 2-hidroxipropilo; y son los más preferidos hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

Cuando el sustituyente A es un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 25 6 átomos de carbono, éste puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada, y

los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 2-metoxipropilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 4-metoxibutilo, 4-etoxibutilo, 3-metoxibutilo, 2-metoxibutilo, 3-metoxi-2-metilpropilo y 3-metoxi-1-metilpropilo. De éstos, se
5 prefieren grupos alcoxi - alquilo que tienen entre 2 y 4 átomos de carbono; se prefieren más metoximetilo, 2-metoxietilo y 3-metoxipropilo; y son los más preferidos 2-metoxietilo y 3-metoxipropilo.

Donde 2 sustituyentes no halógeno cualquiera de A se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo
10 de 3-, 4-, 5-, ó 6- miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Tal anillo puede ser un grupo cicloalquilo o heterocidilo y los ejemplos incluyen un ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, etilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo, hidroxiciclopropilo,
15 hidroxiciclobutilo, hidroxiciclopentilo, hidroxiciclohexilo, metoxiciclopropilo, metoxiciclobutilo, metoxiciclopentilo, metoxiciclohexilo, tetrahidrofurilo y tetrahidropirranilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxiciclohexilo y tetrahidropirranilo, y lo más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y tetrahidropirranilo.

20 Cuando el R⁶ es el grupo protector de amino, éste representa un grupo protector capaz de escindirse mediante medios químicos, tales como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis o fotolisis, y tales grupos protectores de amino se describen en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley y Sons, 1999), y los ejemplos incluyen, pero no
25 se limitan a, bencilo, C₂H₅O(C=O)-, CH₃(C=O)-, *t*-butildimetilsililo, *t*-

butildifenilsililo, benciloxycarbonilo y *t*-butoxicarbonilo. De éstos, grupos, se prefiere *t*-butoxicarbonilo.

Cuando el R⁴ es el grupo protector de carboxilo, éste representa un grupo protector capaz de escindirse mediante medios químicos, tales como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis o fotolisis, y tales grupos protectores de carboxi se describen en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley y Sons, 1999), y los ejemplos incluyen, metoxi, etoxi, *t*-butiloxi, metoximetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, benciloxi, difenilmetoxi, trimetilsililoxi, *t*-butildimetilsililoxi y aliloxi. De estos grupos, se prefiere *t*-butiloxi, metoxi o etoxi.

Cuando R¹ y el sustituyente de A representan un átomo de halógeno, éstos pueden ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. De éstos, se prefiere un átomo de flúor o uno de cloro.

El término "tratando" y "tratamiento", como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluyendo invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que tal término se aplica, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el artículo "un" o "uno" se refiere a la forma tanto singular como plural del objeto al que se refiere salvo que se indique otra cosa.

Las clases preferidas de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno como se describe en esta memoria descriptiva, en los que:

(A) R¹ es un grupo isopropilo;

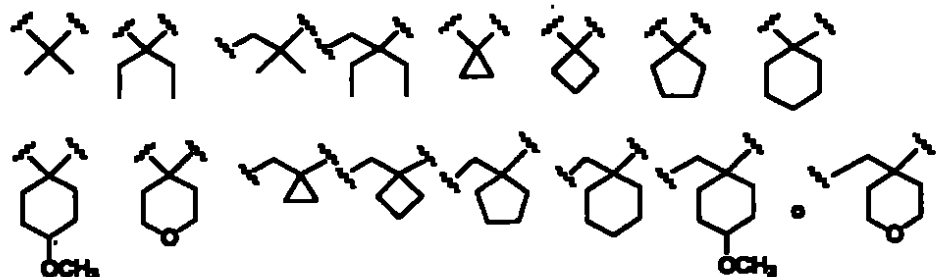
- (B) R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí;
- (C) R^2 es un átomo de hidrógeno;
- (D) R^3 es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo;
- (E) R^3 es un grupo carboxi;
- 5 (F) A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene
- 10 entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;
- 15 (G) A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes geminales seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene
- 20 entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que los sustituyentes geminales no halógeno se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros que
- 25 opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre

N, O, y S;

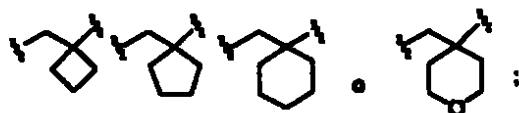
- 5 (H) A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes cualquiera de esos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;
- 10
- 15 (I) A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes geminales seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dichos sustituyentes geminales se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;
- 20
- 25 (J) A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo

- 5 hidroxi - alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dichos sustituyentes se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3- a 4- miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;
- 10 (K) A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes geminales seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxi - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dichos sustituyentes geminales se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3- a 4- miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;
- 15

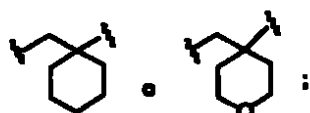
(L) A es



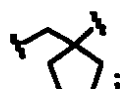
(M) A es



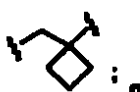
(N) A es



(O) A es



(P) A es



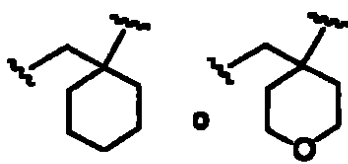
(Q) m es el número entero 2.

5 Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos en los que

(R) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxilo; R^3 es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el

10

- grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;
- 5
- (S) R¹ es un grupo isopropilo; R² es un átomo de hidrógeno; R³ es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes geminales seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dichos sustituyentes geminales se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;
- 10
- 15
- 20
- (T) R¹ es un grupo isopropilo; R² es un átomo de hidrógeno; R³ es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es



; y m es el número entero 2;

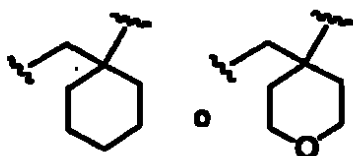
5

(U) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi; A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes geminales no halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;

10

15

(V) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi; A es

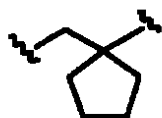


; y m es el número entero 2;

20

(W) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi o grupo tetrazolilo; A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2

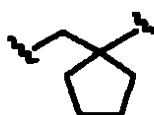
- sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 de dichos sustituyentes cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;
- 5
- 10 (X) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes geminales seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dichos sustituyentes geminales se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;
- 15
- 20
- (Y) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es



; y m es el número entero 2;

(Z) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi; A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 de dichos sustituyentes cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 5 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;

(AA) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi; A es



15 ; y m es el número entero 2;

(AB) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dichos sustituyentes se pueden tomar junto con

los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 4 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;

- 5 (AC) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es un grupo alquileno que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileno sustituido con 2 sustituyentes geminales seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo
- 10 que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dichos sustituyentes geminales se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 4
- 15 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;

(AD) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es



; y m es el número entero 2;

- 20 (AE) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi; A es un grupo alquileno que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileno sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de

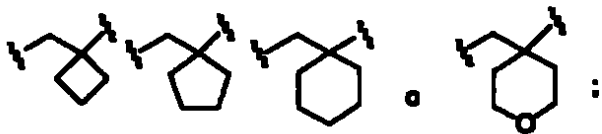
5 halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no halógeno cualquiera se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 4 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y m es el número entero 2;

10 (AF) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi; A es



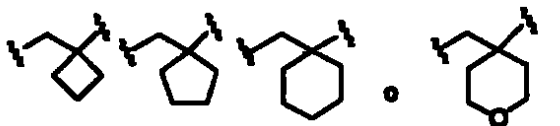
; y m es el número entero 2;

(AG) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí; R^3 es un grupo carboxi; A es



; y m es el número entero 2; o

15 (AH) R^1 es un grupo isopropilo; R^2 es un átomo de hidrógeno; R^3 es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo; A es



; y m es el número entero 2.

Una realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

20 Ácido 4-[[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;

Ácido 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)ciclohexanocarboxílico;

Ácido 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

5 ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)ciclopentanocarboxílico;

Ácido 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)ciclopropanocarboxílico;

Ácido 1-[4-hidroxi-4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)ciclohexanocarboxílico;

10 Ácido 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)ciclobutanocarboxílico; y

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la invención proporciona un compuesto del grupo
constituido por:

15 Ácido 4-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;

Ácido 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)ciclohexanocarboxílico;

y una sal y solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Una realización de la invención proporciona un compuesto del grupo
constituido por:

Ácido 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-

ii)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]metil)ciclopentanocarboxílico;

y una sal y solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Una realización de la invención proporciona un compuesto del grupo

constituido por:

Ácido 1-[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico;

Ácido 1-[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico;

y una sal y solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y básicas (incluyendo disales) del mismo.

Las sales de adición de ácidos se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Para una revisión de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley - VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede preparar fácilmente

mezclando juntas soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de una solución y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar entre completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se usa en esta memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Dentro del alcance de la invención están incluidos complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco - huésped en los que, al contrario de los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. Pharm Sci. 64 (8), 1269 - 1288 por Halebian (agosto 1975).

De aquí en adelante en esta memoria descriptiva todas las referencias a un compuesto de fórmula (I) incluyen las referencias a sales, solvatos y

complejos de los mismos y a solvatos y complejos de las sales de los mismos.

El término "compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" se refiere a, salvo que se indique otra cosa, un compuesto de fórmula (I) como se ha mencionado en esta memoria descriptiva anteriormente, polimorfismos, 5 profármacos, e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros) como se define en esta memoria descriptiva después y los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente.

También dentro del alcance de la invención están los llamados 'profármacos' de los compuestos de fórmula (I). De este modo, ciertos 10 derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos se pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertir en los compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Información adicional sobre el uso de 15 profármacos se puede encontrar en 'Pro - drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos según la invención se pueden, por ejemplo, producir 20 reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro - restos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos de los ejemplos de profármacos según la invención incluyen:

25 (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad

ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno con alquilo (C₁ - C₆);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno con alcanolil (C₁ - C₆) oximetilo; y

(iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR en la que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, reemplazo de uno o ambos hidrógenos con alcanolilo (C₁ - C₁₀).

10 Los ejemplos adicionales de grupos de reemplazo según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden por sí mismos actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

15 Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático; se puede
20 producir isomería tautomérica ('tautomería'). De esto se deduce, que un compuesto individual puede exhibir más de un tipo de isomería.

Incluidos dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que muestran más de
25 un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También

incluidas están sales de adición de ácidos o básicas en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros cis/trans se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, 5 cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una 10 sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contiene un resto 15 ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla resultante diastereoisomérica se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el (los) enantiómero (s) puro (s) correspondiente (s) mediante medios bien conocidos por una persona con habilidad.

20 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre 0 y 50% de isopropanol, típicamente entre 2 y 20%, y entre 0 y 25 5% de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del

eluato produce la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico usualmente encontrados en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro tal como ^{36}Cl , flúor tal como ^{18}F , yodo tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{18}O , ^{17}O y ^{16}O , fósforo, tal como ^{32}P y azufre tal como ^{35}S .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H y carbono - 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y medios fáciles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptor por sustrato.

- Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden
- 5 preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados previamente.
- 10 Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados más adelante o mediante los procedimientos específicos descritos en la sección de ejemplos y la sección de preparaciones, o mediante la modificación rutinaria de los mismos. La presente invención también abarca uno o más de estos
- 15 procedimientos cualquiera para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquier intermedio novedoso usado en esta memoria descriptiva.

Síntesis general

- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante
- 20 una diversidad de procedimientos bien conocidos para la preparación de los compuestos de este tipo, por ejemplo como se muestra en los siguientes procedimientos A a G.

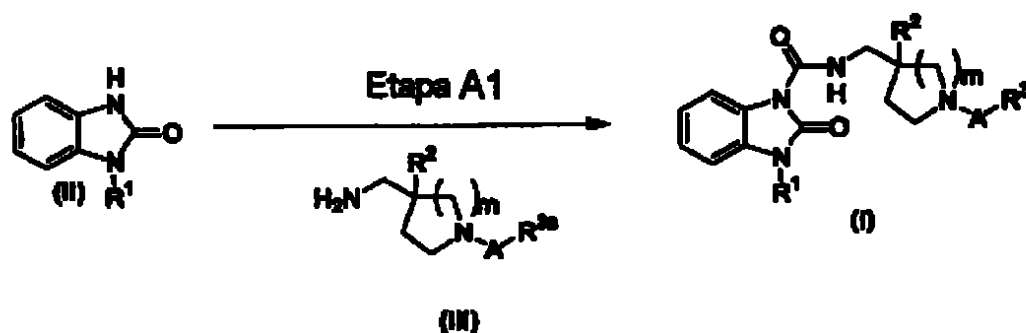
- Los siguientes procedimientos A y B ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I). Los procedimientos C a G ilustran la preparación de
- 25 diversos intermedios.

Salvo que se indique otra cosa, R^1 , R^2 , R^3 , m y A en los siguientes procedimientos son como se han definido anteriormente. El término "grupo protector", como se usa en esta memoria descriptiva posteriormente, significa un grupo protector de hidroxil, carboxil o amino que se selecciona entre grupos protectores típicos de hidroxil, carboxil o amino descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col., (John Wiley y Sons, 1999). Todos los materiales de partida en las siguientes síntesis generales pueden estar comercialmente disponibles u obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como European Journal of Medicinal Chemistry, 12 (1), 87 - 91; 1977 y cuyas descripciones se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia.

Procedimiento A

Esta ilustra la preparación de los compuestos de fórmula (I).

15 Esquema A de reacción



En el esquema A de reacción, R^{3a} es R^3 como se ha definido anteriormente o un grupo de fórmula $-C(=O)-R^4$, en la que R^4 es un grupo protector de carboxil.

El término "grupo protector de carboxi", como se usa en esta memoria descriptiva, significa un grupo protector capaz de escindirse mediante medios químicos, tales como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis, y tales grupos protectores de carboxi se describen en Protective Groups in Organic
 5 Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley y Sons, 1999). Los grupos protectores de carboxi típicos incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, *t*-butiloxi, metoximetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, benciloxi, difenilmetoxi, trimetilsililoxi, *t*-butildimetilsililoxi y aliloxi. De estos grupos, se prefiere *t*-butiloxi, metoxi o etoxi.

10 **Etapas A1**

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (I) de la presente invención se prepara mediante carbonilación del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III). El compuesto de fórmula (II) está comercialmente disponible. El compuesto de fórmula (III) se puede preparar según el
 15 procedimiento C expuesto más adelante.

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en
 20 algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; y amidas, tales como N,N-
 25 dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida. De estos disolventes, se prefiere

diclorometano.

No existe igualmente ninguna restricción particular sobre la naturaleza de los agentes de carbonilación usados, y cualquier agente de carbonilación comúnmente usado en las reacciones de este tipo se pueden usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales agentes de carbonilación incluyen, pero no se limitan a: un derivado imidazol tal como N,N'-carbonildiimidazol (CDI); un cloroformiato tal como cloroformiato de triclorometilo y cloroformiato de 4- nitrofenilo; urea; y trifosgeno. De éstos, se prefiere cloroformiato de 4-nitrofenilo.

La reacción puede tener lugar a un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas será usualmente suficientes.

En el caso en que R^{3a} sea un grupo de fórmula $-C(=O)-R^4$, la reacción de desprotección tendrá lugar después produciendo un grupo carboxi. Esta reacción la describe en detalle T. W. Greene y col. Protective Groups in Organic Synthesis, 369 - 453 (1989), cuya descripción se incorpora en esta

memoria descriptiva como referencia. Lo siguiente ejemplifica una reacción típica que implica el grupo protector *t*-butilo.

La reacción de desprotección normalmente y preferiblemente se efectúa en presencia de disolvente. No existe restricción particular sobre la naturaleza
5 del disolvente que se emplea, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; e hidrocarburos
10 aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno. De estos disolventes, se prefieren hidrocarburos halogenados.

La reacción de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido. No existe igualmente ninguna restricción particular en la naturaleza de los ácidos usados, y cualquier ácido comúnmente usado en las reacciones de este
15 tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales ácidos incluyen, pero no se limitan a: ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético. De éstos, se prefiere ácido trifluoroacético.

La reacción de desprotección se puede llevar a cabo en presencia de un
20 eliminador de radicales. No existe igualmente ninguna restricción particular en la naturaleza del eliminador de radicales usado, y cualquier eliminador de radicales usado comúnmente en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales eliminadores de radicales incluyen, pero no se limitan a: HBr, dimetilsulfóxido o $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$.
25 De éstos, se prefiere $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$.

La reacción de desprotección puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, más preferiblemente entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleado. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas, más preferiblemente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, será normalmente suficiente.

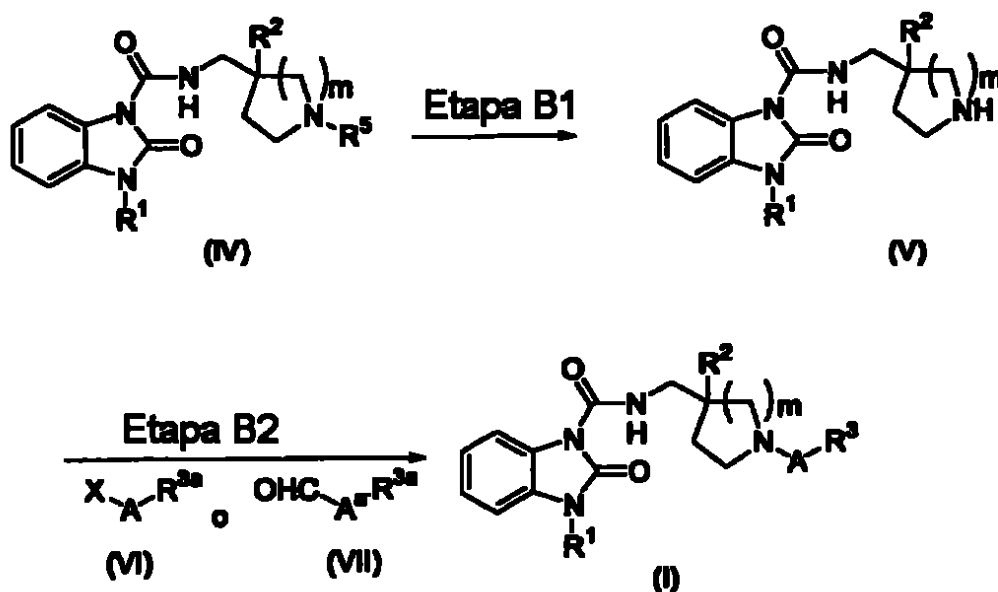
15

Procedimiento B

Éste ilustra una preparación alternativa del compuesto deseado de fórmula (I)

Esquema B de reacción

20



En el esquema B de reacción, R^{3a} es como se ha definido anteriormente; R^5 es un grupo protector de amino; A^a es A como se ha definido anteriormente o un grupo alquileo que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 de dichos sustituyentes se pueden tomar opcionalmente junto con el (los) átomo (s) de carbono para formar un anillo de 3 a 6 miembros; y X es un átomo de halógeno tal como un átomo de yodo, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

El término "grupo protector de amino", como se usa en esta memoria descriptiva, significa un grupo protector capaz de escindirse mediante medios químicos, tales como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis o fotolisis, y tales

grupos protectores de amino se describen en *Protective Groups in Organic Synthesis* editado por T. W. Greene y col. (John Wiley y Sons, 1999). Los grupos protectores de amino típicos incluyen, pero no se limitan a: bencilo, $C_2H_5O(C=O)-$, $CH_3(C=O)-$, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, benciloxycarbonilo y *t*-butoxicarbonilo. De estos grupos, se prefiere *t*-butoxicarbonilo.

Etapas B1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (V) se prepara mediante la desprotección del compuesto de fórmula (IV), que se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento similar al descrito en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II). Este procedimiento de desprotección lo describe en detalle T. W. Greene y col. [*Protective Groups in Organic Synthesis*, 494 - 653 (1999)], cuya descripción se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia. Lo siguiente ejemplifica un procedimiento típico que implica el grupo protector *t*-butoxicarbonilo.

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. De estos disolventes se prefieren alcoholes.

La reacción se lleva a cabo en presencia de cantidad en exceso de

ácido. No existe igualmente ninguna restricción particular en la naturaleza de los ácidos usados, y cualquier ácido comúnmente usado en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales ácidos incluyen, pero no se limitan a: ácidos tales como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. De éstos, se prefiere ácido clorhídrico.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleado. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas, será normalmente suficiente.

Etapas B2

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (I) se prepara mediante acoplamiento (B2-a) del compuesto de fórmula (V) preparado como se ha descrito en la etapa B1 con el compuesto de fórmula (VI) o mediante la aminación reductora (B2-b) del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VII).

(B2-a) acoplamiento con el compuesto de fórmula (V):

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de

disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se
5 limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilpirrolidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-
10 dimetilaniлина y *N,N*-dietilaniлина; y amidas, tales como *N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida. De éstos, se prefiere *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidina.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. No existe igualmente ninguna restricción particular en la naturaleza de la base usada, y
15 cualquier base comúnmente usada en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales bases incluyen, pero no se limitan a: aminas, tales como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-
20 dimetilamino)piridina, 2,6-di(*t*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilaniлина, *N,N*-dietilaniлина, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio,
25 etóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio. De éstos, se prefiere

diisopropiletilamina.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 48 horas será normalmente suficiente.

Aminación reductora (B2-b)

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; ácido acético; y agua. De estos disolventes, se prefieren hidrocarburos halogenados.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor. No

existe igualmente ninguna restricción particular en la naturaleza del agente reductor usado, y cualquier reactivo reductor comúnmente usado en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de reactivo reductor incluyen, pero no se limitan a: borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. De éstos, se prefiere triacetoxiborohidruro de sodio. La cantidad de reactivo reductor requerida para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en condiciones preferidas, una relación de equivalente químico de 1 a 3 del reactivo reductor al material de partida será usualmente suficiente.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 60°C . El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas será usualmente suficiente.

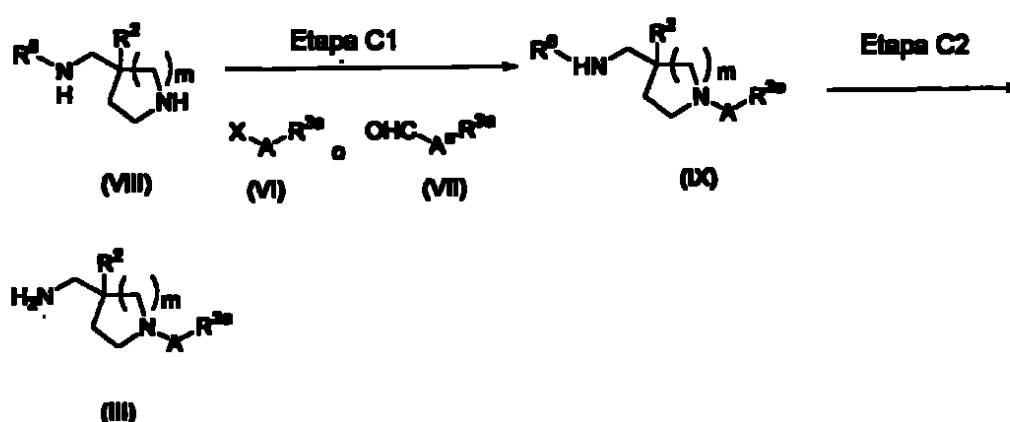
En el caso en que R^{3a} sea un grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$, seguirá la

reacción de desprotección proporcionando un grupo carboxi. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como se ha descrito en la etapa A1 del procedimiento A.

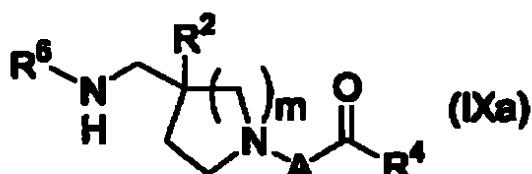
5 Procedimiento C

Éste ilustra la preparación del compuesto de fórmula (III).

Esquema C de reacción



- 10 En el esquema C de reacción, X, A, A^a , y R^{3a} , R^6 son cada uno como se han definido anteriormente. Por lo tanto, cuando R^{3a} es $-C(=O)-R^4$, el compuesto anterior de fórmula (IX) es como sigue.



Etapa C1

- 15 En esta etapa, el compuesto de fórmula (IX) se prepara mediante acoplamiento del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula

(VI) o mediante aminación reductora del compuesto de fórmula (VII) con el compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) se puede preparar según los procedimientos F y G expuestos más adelante o está comercialmente disponible.

5 Etapa C2

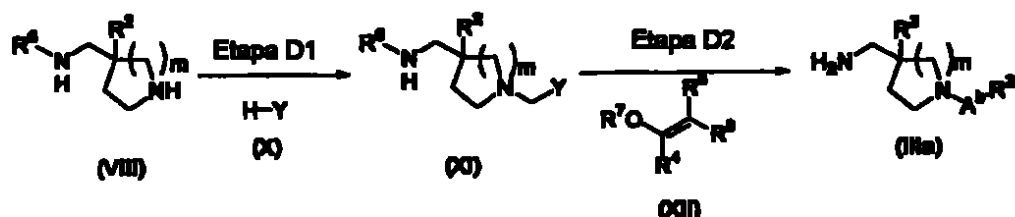
En esta etapa, el compuesto de fórmula (III) se prepara mediante la desprotección del compuesto de fórmula (IX) preparado como se ha descrito en la etapa C1. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se han descrito en la etapa B1 del procedimiento B.

10

Procedimiento D

Este ilustra la preparación del compuesto de fórmula (IIIa).

Esquema D de reacción



15 En el esquema D de reacción, R^{3a}, R⁴, R⁶ e Y son cada uno como se han definido anteriormente y R⁷ es un grupo sililo tal como *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, trietilsililo o trimetilsililo, preferiblemente trimetilsililo; R⁵ y R⁶ independientemente representan un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxi - alquilo que tiene entre 1
 20 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que R⁵ y R⁶ pueden opcionalmente tomarse junto con el

átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros; A^b es A son como se ha definido anteriormente con la condición de que un grupo metileno y un grupo metileno sustituido estén excluidos.

Etapas D1

- 5 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XI) se prepara mediante condensación del compuesto de fórmula (VIII) con el compuesto de fórmula (X) en presencia de paraformaldehído. Un compuesto de fórmula (VIII) se puede preparar según el procedimiento F y G o está comercialmente disponible.

En el caso que Y no sea un grupo alcoxi, la reacción se efectúa normal y
10 preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales
15 como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. De éstos, se prefieren diclorometano o etanol.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La
20 temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores,
25 notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de

partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 48 horas será usualmente suficiente.

5 **Etapas D2**

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IIIa) se prepara mediante reacción de Mannich del compuesto de fórmula (XI) con el compuesto de fórmula (XII).

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de
10 disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo,
15 tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; y amidas, tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida de hexametilfosfórico. De estos disolventes, se prefiere diclorometano.

20 La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de los ácidos de Lewis usados, cualquier ácido de Lewis comúnmente usado en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tal ácido de Lewis incluyen, pero no se limitan a: BF_3 , AlCl_3 , FeCl_3 , MgCl_2 , AgCl ,
25 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ y SnCl_4 . De éstos, se prefieren

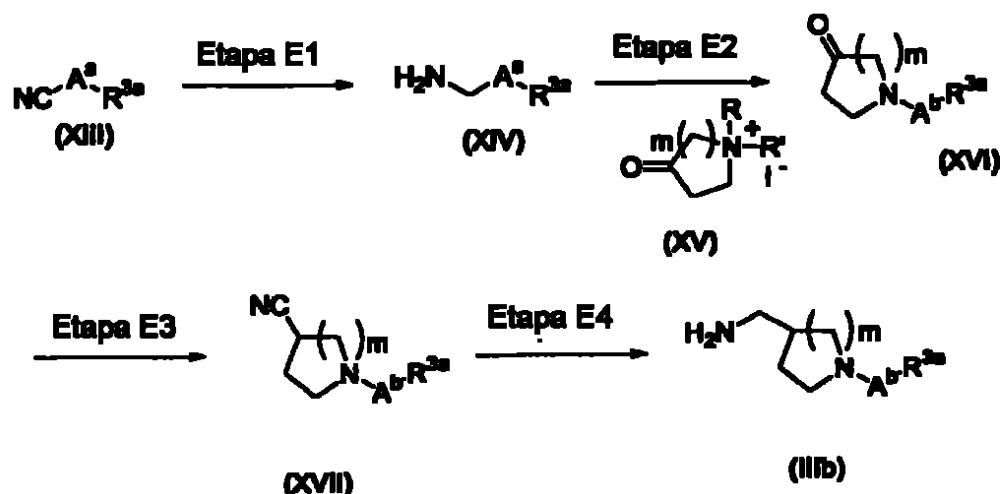
$\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$, MgCl_2 , o $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas será usualmente suficiente.

15 Procedimiento E

Éste ilustra la preparación del compuesto de fórmula (III) en el que R^2 es un átomo de hidrógeno y A es A^b .

Esquema E de reacción



En el esquema E de reacción, E, A^a , A^b y R^{3a} son cada uno como se han definido anteriormente; cada uno de R y R' es un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo, o un grupo aralquilo tal como un grupo bencilo o fenetilo, preferiblemente un grupo bencilo.

Etapa E1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIV) se prepara mediante reducción del grupo ciano del compuesto de fórmula (XIII) que está comercialmente disponible.

- La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: éteres, tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; y alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. De éstos, se prefiere metanol.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de los agentes de reducción usados, y cualquier agente reductor comúnmente usado en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva.

- 5 Los ejemplos de tales agentes reductores incluyen, pero no se limitan a: borohidruros metálicos tal como borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio; las combinaciones de gas hidrógeno y un catalizador tal como paladio - carbono, platino y níquel Raney, y compuestos hidruros tales como hidruro de litio y aluminio, e hidruro de diisobutil aluminio. De éstos, se prefiere níquel
10 Raney.

- La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en
15 general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se
20 efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas será usualmente suficiente.

Etapas E2

- En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVI) se prepara haciendo
25 reaccionar un compuesto de fórmula (XV), que está comercialmente disponible,

con un compuesto de fórmula (XIV).

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la
5 reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: agua; y alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. De éstos, se prefiere una mezcla de agua y etanol.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. No existe ninguna
10 restricción particular sobre la naturaleza la base usada, y cualquier base comúnmente usada en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales bases incluyen, pero no se limitan a: hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, tales
15 como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de potasio; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico. De éstos, se prefiere carbonato potásico

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La
20 temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores,
25 notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de

partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas será usualmente suficiente.

5 **Etapas E3**

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVI) se prepara convirtiendo el grupo carbonilo del compuesto de fórmula (XVI) en un grupo ciano en presencia de isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo.

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, etilen glicol dimetil éter, tetrahidrofurano y dioxano; y alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. De éstos, se prefiere una mezcla de etilen glicol dimetil éter y etanol.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de la base usada, y cualquier base comúnmente usada en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales bases incluyen, pero no se limitan a: alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y *t*-butóxido de potasio. De éstos, se prefiere *t*-butóxido de potasio

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La

temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. El tiempo requerido para la
5 reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas
10 será usualmente suficiente.

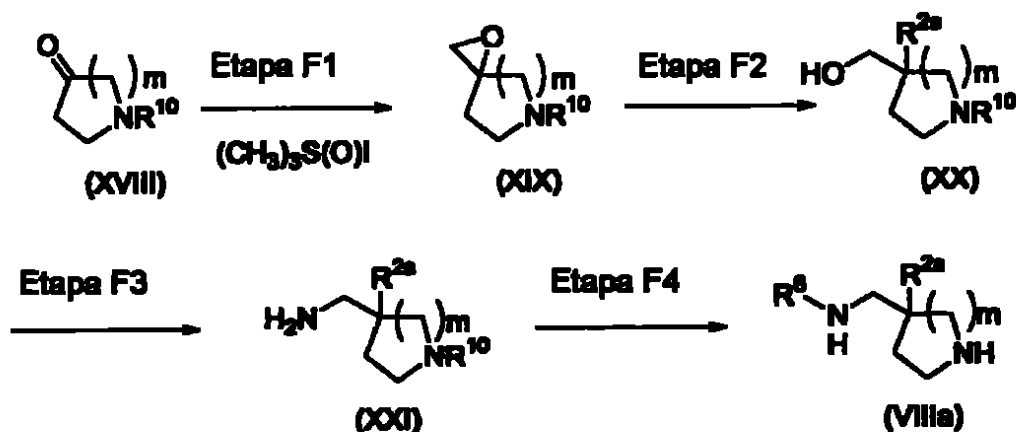
Etapas E4

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IIIb) se prepara mediante reducción del grupo ciano del compuesto de fórmula (XVII). La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se han descrito en la etapa
15 E1 del procedimiento E.

Procedimiento F

Éste ilustra la preparación del compuesto de fórmula (VIII) en el que R² es un átomo de halógeno.

20 **Esquema F de reacción**



En el esquema F de reacción, R^{2a} es un átomo de halógeno; R⁶ es como se ha definido anteriormente; y R¹⁰ es un grupo protector de amino, preferiblemente un grupo benzilo.

5 Etapa F1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIX) se prepara convirtiendo el grupo carbonilo del compuesto de fórmula (XVIII) en el grupo epóxido

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida de hexametilfosfórico; sulfóxido tal como dimetil sulfóxido o sulfolano. De éstos, se prefiere dimetil sulfóxido.

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de la base usada, y cualquier base comúnmente usada en las reacciones de este tipo se puede usar

igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales bases incluyen, pero no se limitan a: alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y t-butóxido de potasio; y carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico.

5 De éstos, se prefiere t-butóxido de potasio.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en
10 general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, más preferiblemente entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 50°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de
15 partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas, más preferiblemente entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 12 horas, será usualmente suficiente.

20 Etapas F2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XX) se prepara haciendo reaccionar un haluro de hidrógeno con el compuesto de fórmula (XIX).

Esta reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del
25 disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la

reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-
5 dimetilacetamida y triamida de hexametilfosfórico. De estos disolventes, se prefiere tetrahidrofurano.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la
10 naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, más preferiblemente entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 50°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores,
15 notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas, más preferiblemente entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente
20 12 horas, será usualmente suficiente.

Etapas F3

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXI) se prepara mediante la reacción del compuesto de fórmula (XX) con azida sódica (F3 -a) seguido de la reducción del grupo azida (F3 - b).

25 (F3 - a) reacción con azida sódica

La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en
5 algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida de hexametilfosfórico; y
10 sulfóxido tales como dimetil sulfóxido y sulfolano. De estos disolventes, se prefiere *N,N*-dimetilformamida.

Antes de añadir azida sódica, el grupo hidroxilo se convierte en un grupo saliente, tal como un grupo metilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo y un grupo 4-metil fenilsulfonilo mediante la adición de reactivos, tales como cloruro
15 de trifluorometanosulfonilo, cloruro de mesilo y cloruro de tosilo. De estos reactivos, se prefiere cloruro de mesilo.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la
20 naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de
25 partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se

efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas será usualmente suficiente.

(F3 - b) reducción

- 5 La reducción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones descritas en la etapa E1 del procedimiento E.

Etapas F4

- En esta etapa, el compuesto de fórmula (VIIIa) se prepara introduciendo el grupo R⁸ protector de amino en el grupo amino primario (F4 - a) y
10 desprotegiendo selectivamente el grupo R¹⁰ protector de amino del grupo amino secundario (F4 - b).

(F4 - a) Introducción del grupo protector de amino

- Esta reacción la describe en detalle T. W. Greene y col. [*Protective Groups in Organic Synthesis*, 494 - 853, (1999)], cuya descripción se incorpora
15 en esta memoria descriptiva como referencia. Lo siguiente ejemplifica una reacción típica que implica el grupo protector *t*-butiloxycarbonilo.

- La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la
20 reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: agua; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; y sulfóxido tales como dimetil sulfóxido y sulfolano. De estos disolventes, se prefiere tetrahidrofurano.

- 25 La reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo. No existe

ninguna restricción particular sobre la naturaleza de los reactivos usados, y cualquier reactivo comúnmente usado en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tales reactivos incluyen, pero no se limitan a: carbonato de di-*t*-butilo y 1-(*t*-
5 butoxycarbonil)benzotriazol. De éstos, se prefiere carbonato de di-*t*-butilo.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en
10 general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C, más preferiblemente entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 80°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de
15 partida y disolvente empleado. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas, más preferiblemente entre aproximadamente 60 minutos y aproximadamente 12 horas, será usualmente suficiente.

20 (F4 - b) desprotección

Este procedimiento lo describe en detalle T. W. Greene y col. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 494 - 653, (1999), cuya descripción se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia. Lo siguiente ejemplifica un procedimiento típico que implica el grupo de protección benzolilo en presencia
25 de combinaciones de gas hidrógeno y un catalizador tal como paladio - carbono

o platino.

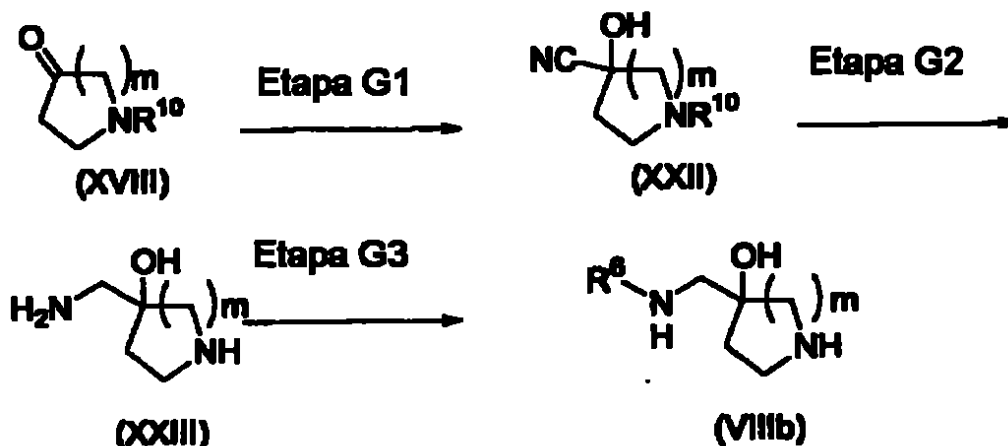
La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la
5 reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; y éteres, tales como éter dietílico, éter
10 diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano. De estos disolventes, se prefiere metanol.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la
15 naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de
20 partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas, será usualmente suficiente.

25 Procedimiento G

Éste ilustra la preparación del compuesto de fórmula (VII) en la que R^2 es un grupo hidroxil.

Esquema G de reacción



- 5 En el esquema G de reacción, R^6 y R^{10} son cada uno como se han descrito anteriormente.

Etapa G1

- En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXII) se prepara haciendo reaccionar el grupo carbonilo del compuesto de fórmula (XVIII), que está
10 comercialmente disponible, con cianuro de trimetilsililo.

- La reacción se efectúa normal y preferiblemente en presencia de disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con tal que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver reactivos, al menos en
15 algún grado. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, tales como éter

dietílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano y dioxano; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; y alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. De éstos, se prefiere tolueno.

Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo. No existe
5 ninguna restricción particular sobre la naturaleza de los reactivos usados, y cualquier reactivo comúnmente usado en las reacciones de este tipo se puede usar igualmente en esta memoria descriptiva. Los ejemplos de tal reactivo incluyen, pero no se limita a: ácidos de Lewis, tales como BF_3 , AlCl_3 , FeCl_3 , AgCl , ZnI_2 , $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ y SnCl_4 ; bases, tales
10 como CaO ; éteres, tales como 18-corona-6; ácidos, tales como resina Amberlite XAD-4. De éstos, se prefiere ZnI_2 .

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la
15 naturaleza del disolvente, y de los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C . El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de
20 partida y disolvente empleados. Sin embargo, con tal que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas esquematizadas anteriormente, un período de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas, será usualmente suficiente.

Etapas G2

25 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXIII) se prepara convirtiendo

el grupo ciano del compuesto de fórmula (XXII) en un grupo amino seguido de desprotección del grupo R¹⁰ protector de amino. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en la etapa E1 del procedimiento E y la etapa F4 del procedimiento F.

5 **Etapas G3**

En esta etapa, el compuesto de fórmula (VIIIb) se prepara protegiendo y desprotegiendo los grupos amino de los compuestos de fórmula (XXIII). La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones como las descritas en la etapa F4 del procedimiento F.

10 Los compuestos de fórmula (I), y los procedimientos de preparación de los intermedios anteriormente mencionados se pueden aislar y purificar mediante procedimientos convencionales, tales como destilación, recristalización o purificación cromatográfica.

Los compuestos de la invención propuestos para uso farmacéutico se
15 pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, como lechos sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización, o secado por evaporación. Se puede usar para este propósito secado por microondas o radiofrecuencia.

20 Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una composición o formulación farmacéutica en asociación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente
25 aceptables. El término "vehículo" o "excipiente" se usa en esta memoria

descriptiva para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto (s) de la invención. La elección de vehículo o excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la distribución de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences', edición 19 (Mack Publishing Company, 1995).

ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, grageas (incluyendo llenas de líquido), gomas masticables, multi- y nano- partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas (incluyendo mucoadhesiva), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen, por ejemplo, suspensiones,

soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de
 5 suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida, de disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981 - 986 por Liang y
 10 Chen (2001).

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 60% en peso de la
 15 forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior,
 20 almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 25% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 20% en peso de la forma de dosificación.

Se usan generalmente aglutinantes para impartir calidades cohesivas a
 25 una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados 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 secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

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

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes en general comprenden entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,5% en peso y aproximadamente 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento de sabor.

Los comprimidos ejemplares contiene hasta aproximadamente 80% de fármaco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente

85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 10% en peso de disgregante, y entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente de granulación húmeda, seca, o por fusión, coaguladas en estado fundido, o extrudidas antes de formación de comprimidos. La formulación puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir, puede incluso estar encapsulada.

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

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular 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 el propósito de esta 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 revestidas se encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On - Line, 25 (2), 1 - 14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

25 ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente a un pH de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una 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, mediante liofilización, se puede lograr fácilmente usando técnicas farmacéuticas habituales bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se pueden incrementar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De este modo, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico

para administración como un depósito implantado proporcionando liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen dilatador vascular permanente revestidos de fármaco y microesferas de PGLA.

5 ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos sueltos, vendajes, espumas, películas
10 parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase, por ejemplo, *J. Pharm Sci*, 88 (10), 955 - 958 por Finnin
15 y Morgan (octubre 1999).

Otros medios para la administración tópica incluyen distribución mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject TM, Bioject TM, etc.).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para
20 que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN INHALADA/INTRANASAL

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía

Intranasal o mediante inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o
5 como una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador preferiblemente un atomizador que use electrohidrodinámica para producir una niebla 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 uso intranasal, el polvo puede
10 comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosan o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverización, 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 liberación dispersante, solubilizante, o de extensión
15 del compuesto activo, un (os) propulsor (es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros).
20 Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como la molienda de inyección espiral, molienda de inyección en lecho fluido, tratamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o HPMC), los
25 blísteres y los cartuchos para uso en un inhalador o un insuflador se pueden

formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como *Hydru*, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, 5 preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina pueden contener entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 20 mg del compuesto de la 10 invención por actuación y el volumen de actuación puede variar entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

15 Se pueden añadir aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio a las formulaciones de la invención propuestas para administración inhalada/intranasal. Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada 20 usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-co-glucónico (PGLA)). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que administra una cantidad 25 medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente

para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene entre aproximadamente 1 μg y aproximadamente 100 μg del compuesto de fórmula (I). La dosis global diaria típicamente variará en el intervalo entre aproximadamente 50 μg y aproximadamente 20 mg que se pueden administrar en una sola dosis o, más usualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/VAGINAL

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario, o enema. La manteca de caco es tradicionalmente una base de supositorio, pero se pueden usar según sea apropiado diversas alternativas.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/AURAL

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo u oído, típicamente en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, 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 heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, se pueden incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar
5 mediante iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/y aural se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

10

OTRAS TECNOLOGÍAS

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y los derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar
15 su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

Por ejemplo, los complejos fármaco – ciclodextrina, se encuentra que son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de
20 administración. Se pueden usar los complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa para dirigir la formación de complejos con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos
25 propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos se pueden en las solicitudes de patente Internacional números WO/ 91/11172, WO

154

154

94/02518 y WO 98/55148.

KIT DE PARTES

Ya que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o
5 afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puede convenientemente combinarse en la forma de un kit adecuado para la co - administración de las composiciones.

10 De este modo, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y medios para guardar separadamente dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o envase de lámina fina dividido. Un ejemplo de tal kit es el
15 envase blister familiar para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas unas respecto a las
20 otras. Para ayudar en el cumplimiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y se puede proporcionar un llamado recordatorio.

DOSIFICACIÓN

25 Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los

compuestos de la invención está típicamente en el intervalo entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 100 mg dependiendo, naturalmente, del modo de administración, preferido en el intervalo entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 50 mg y más preferido en el intervalo de entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 20 mg. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 10 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o divididas.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg. El médico será fácilmente capaz de determinar dosis para sujetos cuyo peso caiga fuera de este intervalo, tal como niños y ancianos.

15

COMBINACIÓN

Como se ha indicado anteriormente, un compuesto de la invención muestra actividad agonista de 5-HT₄. Un agonista de 5-HT₄ de la presente invención se puede combinar de manera útil con al menos otro agente o compuesto farmacológicamente activo, particularmente en el tratamiento de enfermedad de 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, se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o separadamente en combinación con uno o más agentes farmacológicamente activos seleccionados.

25

entre:

- (i) antagonistas del receptor H_2 de histamina, por ejemplo, ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina y roxatidina;
- (ii) inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, 5 esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;
- (iii) antagonistas de la bomba de ácido, por ejemplo, soraprazan, revaprazan (YH-1885), AZD-0865, CS-526, AU-2064 y YJA-20379-8;
- (iv) mezclas de antiácidos orales, por ejemplo Maalox[®], Aludrox[®] y Gaviscon[®];
- 10 (v) agentes protectores de la mucosa, por ejemplo, polaprezinc, ecabet sodio, rebamipide, teprenona, cetraxato, sucralfato, clorofilina-cobre y plaunotol;
- (vi) agonistas de GABA_A, por ejemplo baclofen y AZD-3355;
- (vii) agonistas α_2 , por ejemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, 15 moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabenz, talipexol y dexmedetomidina;
- (viii) derivados de xantina, por ejemplo, teofilina, aminofilina y doxofilina;
- (ix) bloqueadores del canal de calcio, por ejemplo, aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, gallopamil, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, 20 benidipina, verapamil, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridil, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, y fasudil;
- (x) agonistas de benzodiazepina, por ejemplo, diazepam, zaleplon, zolpidem, haloxazolam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazolam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisopam, clobazam, flunitrazepam y 25 flutoprazepam;

(xi) análogos de la prostaglandina, por ejemplo, Prostaglandina, misoprostol, treprostiril, esoprostenol, latanoprost, iloprost, beraprost, enprostil, ibudilast y ozagrel;

(xii) agonistas de la histamina H_3 , por ejemplo, R-alfa-metilhistamina y BP-294;

(xiii) agentes anti-gástricos, por ejemplo, vacuna anti-gastrina, itriglumide y Z-360;

(xiv) antagonistas de $5-HT_3$, por ejemplo, dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondansetron e Indisetron;

(xv) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, imipramina, amitriptilina, 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, 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, AV-238 y 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,

milnacipran, paroxetina, venlafaxina, tramadol, sibutramina, duloxetina, desvenlafaxina y dapoxetina;

(xci) anticolinérgicos, por ejemplo, dicitlomina e hiosciamina;

(xcii) laxantes, por ejemplo Trifyba[®], Fybogel[®], Konsyl[®], Isogel[®],

5 Regular[®], Celevac[®] y Normacol[®].

(xciii) productos de fibra, por ejemplo Metamucil[®];

(xciv) antiespasmódicos, por ejemplo, mebeverina;

(xcv) antagonistas de la dopamina, por ejemplo, metoclopramide, domperidona y levosulpirida;

10 (xcvi) colinérgicos, por ejemplo, neostigmina;

(xcvii) inhibidores de la AChE: galantamina, metrifonato, rivastigmina, itopride y donepezil;

(xcviii) antagonistas de taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, (α R,9R)-

15 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).

20

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.

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 (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 5 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) 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), 10 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 ARVOsx (Wallac).

Para los experimentos de unión, se incubaron 25 µl de compuestos de 15 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 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó con GR113808 1 µM (Tocris) a la concentración final. La incubación se interrumpió 20 por centrifugación a 1000 rpm.

La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento en un contador de placas MicroBeta (Wallac).

Todos los compuestos de los ejemplos mostraron afinidad por 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 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 7,4 a 4°C) y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25°C) que contenía MgCl₂ 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 ARVOsx (Wallac).

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 papeles de filtro 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.

Aumento de AMPc Inducido con agonista en células humanas

5 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 estreptomina.

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).

- 15 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, parglina 10 µM (Sigma) y 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (Sigma) a una concentración de $1,6 \times 10^5$ células/ml y se dejó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició por la adición
- 20 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 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.
- 25 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 de 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.

10

Unión de dofetilida en seras 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
5 Betaplate GF/B prehumedecido al 0,5% usando un aparato para recoger células Skatron con Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, $MgCl_2$ 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.

10

Permeabilidad Caco - 2

La permeabilidad Caco - 2 se midió según el procedimiento descrito en Shiyin Yee, *Pharmaceutical Research*, 763 (1997).

Se cultivaron células Caco - 2 sobre soportes de filtro (sistema de
15 inserción de pocillos múltiples Falcon HTS) durante 14 días. Se retiró el medio de cultivo tanto de los compartimientos apicales como de los basolaterales y las monocapas se preincubaron en 0,3 ml de tampón apical precalentado y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,5 horas a 37°C en un baño de agua con agitador a 50 ciclos/minuto. El tampón apical consistía en solución salina
20 equilibrada de Hanks, monohidrato de D-glucosa 25 mM, tampón biológico MES 20 mM, $CaCl_2$ 1,25 mM y $MgCl_2$ 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral consistía en solución salina equilibrada de Hanks, monohidrato de D-glucosa 25 mM, tampón biológico HEPES 20 mM, $CaCl_2$ 1,25 mM y $MgCl_2$ 0,5 mM (pH 7,4). Al final de la preincubación, se retiró el medio y se añadió solución de
25 compuesto de ensayo (10 μ M) en tampón al compartimiento apical Las

inserciones se movieron a los pocillos que contenían tampón basolateral reciente a 1 hora. La concentración de fármaco en el tampón se midió mediante análisis CL/EM.

El caudal (F, masa/tiempo) se calculó a partir de la pendiente de la aparición acumulada de sustrato en el lado receptor y se calculó el coeficiente de permeabilidad aparente (P_{app}) a partir de la siguiente ecuación.

$$P_{app} \text{ (cm/seg)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

en la que SA es el área de superficie para transporte ($0,3 \text{ cm}^2$), VD es el volumen dador ($0,3 \text{ ml}$), MD es la cantidad total de fármaco en el lado dador a $t = 0$. Todos los datos representan la media de dos inserciones. La integridad de monocapa se determinó mediante transporte Lucifer Yellow.

Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Los compuestos de ensayo ($1 \mu\text{M}$) se incubaron con MgCl_2 $3,3 \text{ mM}$ y HLM $0,78 \text{ mg/ml}$ (HL101) en tampón fosfato potásico 100 mM ($\text{pH } 7,4$) a 37°C en placas de 96 pocillos hondos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, uno no P450 y otro 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 no 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 CL/EM/EM.

El valor de semivida se obtuvo representando el logaritmo natural de la relación de área del pico 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 un valor de semivida usando la siguiente ecuación:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k$$

Ejemplos

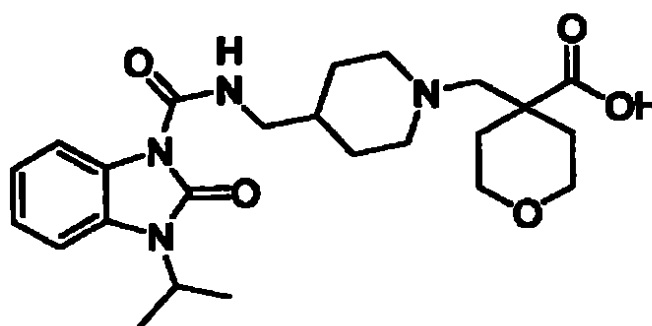
La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que salvo que se establezca otra cosa: todos los reactivos están comercialmente disponibles, todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo entre aproximadamente 18 - 25°C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un rotavapor a presión reducida con una temperatura de baño de hasta aproximadamente 60°C; las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina (tlc) y los tiempos de reacción se proporcionan solamente para ilustración; los puntos de fusión (p. de f.) proporcionados están sin corregir (el polimorfismo puede dar como resultado puntos de fusión diferentes); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguraron mediante al menos una de las siguientes técnicas: tlc (placas de TLC pre - recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de HPTLC pre - recubiertas con NH₂ F_{254s} de Merck), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción de infra - rojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se proporcionan para propósitos ilustrativos solamente. La cromatografía en columna ultra - rápida se llevó a cabo usando gel de sílice 60 de Merck (ASTM malla 230 - 400) o Silysia

Chromatorex ® DU3050 de Fuji (Tipo amino, 30 a aproximadamente 50 µm). Los datos de espectros de masas de baja resolución (IE) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters) o un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL). Los datos de espectros de masas de baja resolución (IEP) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD2 (Waters) o un espectrómetro de masas Quattro II (micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM - LA 270) o 300 MHz (JEOL JNM - LA300) usando cloroformo deuterado (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolvente salvo que se indique otra cosa, con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuartete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los espectros de IR se midieron mediante un espectrómetro infrarrojo Shimazu (IR - 470). Las rotaciones ópticas se midieron usando un Polarímetro Digital JASCO DIP - 370 (Japan Spectroscopic Co., Ltd). Los símbolos químicos tienen sus significados usuales; p. de e. (punto de ebullición), p. de f. (punto de fusión), l (litro (s)), ml (mililitro (s)), g (gramo (s)), mg (miligramos (s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente (s)). El patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) se determinó usando un difractómetro de rayos X en polvo Rigaku RINT - TTR equipado con un cambiador de muestras automático, un goniómetro 2 teta - teta, rendijas de divergencia de rayo, un monocromador secundario y un contador de centelleo. La muestra se preparó para análisis envasando el polvo en un receptáculo de muestras de aluminio. La muestra se centrifugó a 60.000 rpm y se exploró a 4°/min a temperatura ambiente con radiación Cu - Kα.

Ejemplo 1

**Ácido 4-([4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
il)carbonil]amino]metil)]piperidin-1-([metil])tetrahidro-2H-piran-4-
carboxílico**

5



Etapas 1. 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de *tert*-butilo

A una suspensión agitada de NaH (17,7 g, 0,443 moles) en DMF (200
10 ml) se añadió gota a gota cianoacetato de *tert*-butilo (25,0 g, 0,177 moles) en
DMF (100 ml) a 0°C en N₂. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura
ambiente, y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió bis(2-bromoetil)éter
(49,3 g, 0,177 moles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a 90°C
durante 24 horas. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se inactivó con agua
15 (100 ml). Los componentes volátiles se retiraron mediante evaporación y el
residuo se precipitó con una mezcla de EtOAc - Tolueno (1:2, 500 ml) y agua
(500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml) tres veces, se secó sobre
Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El sólido se lavó con hexano y se secó a vacío
proporcionando 19,0 g (57%) del compuesto del título en forma de un cristal
20 blanco.

¹H - RMN (CDCl₃) δ: 3,96 (2 H, dt, J = 3,9 Hz, 12,3 Hz), 3,73 (2 H, dt, J =

2,6 Hz, 12,3 Hz), 2,20 - 1,94 (4 H, m), 1,52 (9 H, s).

Etapla 2. 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-clanotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de *terc*-butilo (18,95 g, 0,0897 moles, etapa 1) y Ni Raney (1,00 g) en metanol (200 ml) se
5 hidrogenó (3 atm. (303,98 kPa)) a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de celita, y el filtrado se concentró a vacío proporcionando 16,01 g, (83%) del compuesto del título en forma de un jarabe de color amarillo.

¹H - RMN (CDCl₃) δ: 3,86 (2 H, dt, J = 4,1 Hz, 11,4 Hz), 3,48 (2 H, dt, J =
10 2,5 Hz, 11,5 Hz), 2,75 (2 H, s), 2,03 (2 H, d a, J = 10,7 Hz), 1,55 - 1,35 (13 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,49 ppm).

Etapla 3. 4-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de *terc*-butilo

15 A una mezcla a reflujo de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de *terc*-butilo (8,00 g, 0,0372 moles, etapa 2) y K₂CO₃ (0,51 g, 0,0372 moles) en EtOH - H₂O (2:1, 240 ml) se añadió gota a gota yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (12,0 g, 0,0445 moles, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4324 - 4330) en EtOH - H₂O (2:1, 150 ml) y la mezcla resultante se agitó a la
20 misma temperatura (reflujo) durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente a vacío. El residuo se vertió en NaHCO₃ ac. sat (200 ml), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x tres veces). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con
25 hexano/acetato de etilo (3:1 a 2:1) proporcionando 10,77 g (98%) del

compuesto del título en forma de un jarabe incoloro.

EM (IEP) m/z : 298 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ: 3,84 (2 H, d a, J = 11,4 Hz), 3,50 (2 H, dt, J = 2,0 Hz, 11,7 Hz), 2,85 (4 H, t, J = 5,9 Hz), 2,61 (2 H, s), 2,39 (4 H, t, J = 6,1 Hz),
5 2,05 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 1,75 - 1,45 (11 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,49 ppm).

Etapa 4. 4-[(4-cianopiperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 4-[(4-oxopiperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de *tert*-butilo (8,77 g, 0,0295 moles, etapa 3) en 1,2-dimetoxietano (250 ml) se añadió isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (11,51 g, 0,0590 moles), EtOH (3,96 ml, 0,0878 moles) y *t*-BuOK (11,58 g, 0,1032 moles) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ ac. sat (200 ml), y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x tres veces). Los extractos se secaron
10 sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) proporcionando 5,76 g (63%) del compuesto del título en forma de un jarabe amarillo.

EM (IEP) m/z : 309 (M + H)⁺.

20 ¹H - RMN (CDCl₃) δ: 3,81 (2 H, dt, J = 3,1 Hz, 11,0 Hz), 3,48 (2 H, dt, J = 2,1 Hz, 11,7 Hz), 2,76 - 2,64 (2 H, m), 2,64 - 2,52 (1 H, m), 2,50 - 2,35 (4 H, m, incluyendo 2 H, s, 2,46 ppm), 1,98 (2 H, d a, J = 11,9 Hz), 1,92 - 1,70 (4 H, m), 1,65 - 1,40 (11 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,47 ppm).

25 **Etapa 5. 4-[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-**

carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-[(4-cianopiperidin-1-il)metil]tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxilato de *tert*-butilo (5,76 g, 0,0187 moles, etapa 4) y Ni de Raney (3,00 g) en metanol (100 ml) se hidrogenó (3 atm. (303,98 kPa)) a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de celita, y el filtrado se concentró a vacío proporcionando 5,72 g, (98%) del compuesto del título en forma de un jarabe de color amarillo.

EM (IEP) m/z 313 ($M + H$)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ: 3,80 (2 H, dt, $J = 3,1$ Hz, 11,5 Hz), 3,49 (2 H, dt, $J = 2,1$ Hz, 12,2 Hz), 2,80 (2 H, d a, $J = 11,5$ Hz), 2,58 - 2,40 (4 H, m, incluyendo 2 H, s, 2,43 ppm), 2,15 (2 H, t a, $J = 7,3$ Hz), 1,98 (2 H, d a, $J = 13,7$ Hz), 1,70 - 1,40 (16 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,47 ppm), 1,30 - 1,10 (2 H, m).

Etapa 6. 4-[(4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla de *p*-nitrofenilcloroformiato (4,14 g, 0,0205 moles), 1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (3,62 g, 0,0205 moles, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2870 - 2880) y Et₃N (7,81 ml, 0,0560 moles) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se añadió 4-[(4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2*H*-piran-4-carboxilato de *tert*-butilo (5,72 g, 0,0187 moles, etapa 5) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat (300 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml) tres veces. El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se cromatografió sobre una

columna de gel de sílice - NH eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionando 9,93 g (100%) del compuesto del título en forma de un jarabe amarillo.

EM (IEP) m/z 515 (M + H)⁺.

5 ¹H - RMN (CDCl₃) δ: 8,90 (1 H, t, J = 4,9 Hz), 8,31 - 8,21 (1 H, m), 7,25 - 7,10 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 3,80 (2 H, dt, J = 3,1 Hz, 11,5 Hz), 3,49 (2 H, dt, J = 1,7 Hz, 11,4 Hz), 3,28 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 2,81 (4 H, d a, J = 10,4 Hz), 2,44 (2 H, s), 2,16 (2 H, t, J = 10,4 Hz), 1,98 (2 H, d, J = 12,4 Hz), 1,81 - 1,20 (22 H, m, incluyendo 6 H, d, J = 7,1 Hz, 1,56 ppm y 9 H, s, 1,47 ppm).

10

Etapa 7. Ácido 4-[[4-[[[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

A una solución agitada de 4-[[4-[[[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-
15 carboxilato de *tert*-butilo (3,67 g, 7,13 mmoles, etapa 6) en THF (80 ml) se añadió HCl concentrado (40 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para retirar el disolvente y el residuo se vertió en NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del
20 disolvente proporcionó un residuo, que se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ (1:10) proporcionando 3,01 g (92%) del compuesto del título. El producto se recrystalizó con THF proporcionando el compuesto del título (0,893 g) en forma de cristales blancos.

EM (IEP) m/z 459 (M + H)⁺.

25 ¹H - RMN (CDCl₃) δ: 8,99 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 8,30 - 8,15 (1 H, m), 7,25 -

7,105 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 3,95 - 3,70 (4 H, m), 3,34 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,14 (2 H, d a, J = 12,0 Hz), 2,65 - 2,45 (4 H, m, incluyendo 2 H, s, 2,59 ppm), 1,92 (4 H, t, J = 13,8 Hz), 1,85 - 1,40 (11 H, m, incluyendo 6 H, d, J = 6,9 Hz, 1,57 ppm).

5 p. de f.: 176°C.

IR (KBr) v: 3281, 2947, 1720, 1688, 1611, 1595, 1547, 1481, 1447, 1375, 1200, 1159, 1136, 1105, 760 cm⁻¹.

Análisis calculado para C₂₄H₃₄N₄O₆: C, 62,86; H, 7,47; N, 12,22.

Encontrado: C, 62,77; H, 7,42; N, 12,16.

10

Ruta alternativa para sintetizar ácido 4-([4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico se describe más adelante.

Etapas 8. [1-(etoximetil)piperidin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo

15 A una solución agitada de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (7,0 g, 33 mmoles) en etanol (19 ml), se añadieron paraformaldehído (1,2 g, 39 mmoles) y carbonato de potasio (5,4 g, 39 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (50 ml). Los componentes volátiles se
20 retiraron mediante evaporación proporcionando el compuesto del título 8,9 g (cuant) en forma de un polvo blanco.

¹H - RMN (CDCl₃) δ: 4,60 (1 H, s a), 4,07 (2 H, s), 3,49 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 3,08 - 2,83 (4 H, m), 2,50 - 2,36 (2 H, m), 1,75 - 1,60 (2 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,52 - 1,35 (1 H, m), 1,19 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,31 - 1,12 (2 H, m).

25 Etapas 9. [Metoxi(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metoxi](trimetil)silano

A una solución agitada de diisopropilamina (1,6 g, 0,016 moles) en tetrahydrofurano (4 ml) se añadió gota a gota n-butilitio (1,59 M en hexano, 9,2 ml, 0,014 moles) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante 20 minutos. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta -40°C, se añadió
 5 tetrahydro-2H-piran-4- carboxilato de metilo (1,9 g, 0,013 moles) y cloruro de trimetilsililo (2,0 ml, 0,015 moles) en tetrahydrofurano (1 ml), y la mezcla resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Los componentes volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo se filtró a través de una almohadilla de celita lavando con hexano. El
 10 filtrado se secó a vacío proporcionando 2,9 g (cuant) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

^1H - RMN (CDCl_3) δ : 3,64 - 3,59 (4 H, m), 3,52 (3 H, s), 2,24 (2 H, t, J = 5,2 Hz), 2,15 (2 H, t, J = 5,3 Hz), 0,22 (9 H, s).

15 Etapa 10. 4-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil)piperidin-1-il)]metil[tetrahydro- 2H-piran-4-carboxilato

A una solución agitada de [1-(etoximetil)piperidin-4-il]metil]carbarnato de *tert*-butilo (4 g, 14 mmoles, etapa 8) y [metoxi(tetrahydro-4H-piran-4-ilideno)metoxi](trimetil)silano (2,9 g, 13 mmoles, etapa 9) en diclorometano (30
 20 ml) se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,24 ml, 1,3 mmoles) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml), se extrajo con diclorometano (30 ml x 2), y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente proporcionó
 25 un residuo, que se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo

con acetato de etilo/hexano(1:1) proporcionando 6,3 g (64%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro transparente.

EM (IEP) m/z: 371 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 4,57 (1 H, s a), 3,84 - 3,78 (2 H, m), 3,70 (3 H, s),
 5 3,49 - 3,41 (2 H, m), 2,99 - 2,95 (2 H, m), 2,73 - 2,68 (2 H, m), 2,47 (2 H, s),
 2,19 - 2,11 (2 H, m), 2,06 - 2,01 (2 H, m), 1,61 - 1,51 (5 H, m), 1,44 (9 H, s),
 1,24 - 1,11 (2 H, m).

10 **Etap 11. Ácido 4-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il)metil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico**

A una solución de 4-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il)metil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (6,47 g, 17,5 mmoles, etapa 10) en MeOH (32 ml), se añadió a temperatura ambiente NaOH ac. 5 N (10 ml)
 15 (exotérmica). La solución resultante se agitó a 60°C durante 7 horas, después se enfrió hasta 5 - 10°C en un baño enfriado por hielo. A esta solución se añadió HCl 5 N ac. (10 ml) y se concentró la solución resultante (valor de pH era aproximadamente 6). Al residuo, se añadió 2-propanol (80 ml). Esta solución se concentró. Al residuo, se añadió 2-propanol (80 ml) y se concentró
 20 otra vez. El residuo se diluyó con EtOH (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró a través de lecho de celita (5,0 g) para retirar NaCl. El lecho de celita se lavó con EtOH (20 ml) y se concentró el filtrado combinado. Al residuo, se añadió CH₃CN (40 ml) y se concentró. Durante este procedimiento, se apreció la formación de un precipitado blanco.
 25 Al residuo se añadió CH₃CN (40 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla se filtró y el sólido obtenido

se lavó con CH₃CN (10 ml), después se secó a presión reducida proporcionando 4,1 g (65%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

¹H - RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,66 (1 H, m), 3,93 - 3,82 (3 H, m), 3,15 -
 5 2,99 (4 H, m), 2,58 (2 H, s), 2,58 - 2,45 (2 H, m), 1,98 - 1,76 (4 H, m), 1,55 -
 1,35 (6 H, m), 1,44 (9 H, s)

p. f. 129°C Etapa 12. 4-metilbencenosulfonato del ácido 4-[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 300 ml en N₂, se colocó
 10 ácido 4-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il)metil]tetrahydro-2H-
 piran-4-carboxílico (10 g, 28 mmoles, etapa 11) y se vertió una solución de p-
 TsOH H₂O (16 g, 84 mmoles) en IPA (150 ml) a temperatura ambiente. La
 mezcla resultante se agitó a 60°C durante 7 horas en N₂ y se añadió gota a
 gota Et₃N (8,6 ml, 62 mmoles) durante el período de 2 horas con siembra. Se
 15 formó el precipitado blanco durante la adición de Et₃N. La suspensión blanca
 resultante se agitó a 60°C durante 3 horas, a 50°C durante 5 horas a
 temperatura ambiente durante 10 horas. La suspensión se filtró y el sólido
 obtenido se lavó con IPA (100 ml), se secó a 50°C durante 5 h proporcionando
 10,5 g (87%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

20 ¹H - RMN (D₂O) δ 7,54 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,22 (2 H, J = 7,4 Hz), 3,80 -
 3,65 (2 H, m), 3,55 - 3,40 (4 H, m), 3,20 - 2,75 (6 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,90 -
 1,80 (6 H, m), 1,55 - 1,35 (4 H, m).

p. f. 247°C

25 Etapa 13. Ácido 4-[4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-

1-[(4-carbonil[amino]metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

Una mezcla de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (1,0 g, 5,7 mmoles) y éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico (1,14 g, 5,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos en N₂. A esta mezcla, se añadió lentamente Et₃N (1,7 ml, 12,5 mmoles) y esta mezcla generada se añadió a una mezcla de 4-metilbencenosulfonato del ácido 4-[(4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (2,4 g, 5,7 mmoles, etapa 12) en CH₂Cl₂ (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla se lavó con HCl ac. 0,5 N (100 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. saturado (75 ml) después la fase orgánica se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (75 ml) y se concentró hasta aproximadamente 15 ml. Después de la siembra del producto, esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Durante este procedimiento, se formó el sólido y se filtró la mezcla. El sólido obtenido se lavó con EtOAc (10 ml), se secó a 50°C a vacío proporcionando 1,9 g (73%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa 14. Bencenosulfonato del ácido 4-[(4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil[amino]metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

A una suspensión de ácido 4-[(4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil[amino]metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (750 mg, etapa 13) en CH₃CN (5 ml) se añadió una solución de monohidrato del ácido bencenosulfónico (288 mg) en CH₃CN (5 ml) a

170
173

temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se concentró. El residuo se secó produciendo 909 mg (90%) del compuesto del título en forma de un sólido.

^1H - RMN (CD_3OD) δ 9,10 (1 H, t, $J = 5,7$ Hz), 8,11 (1 H, dt, $J = 8,0, 0,8$ Hz), 7,88 - 7,76 (2 H, m), 7,46 - 7,36 (3 H, m), 7,32 (1 H, dt, $J = 8,0, 0,8$ Hz), 7,22 (1 H, td, $J = 7,8, 1,4$ Hz), 7,13 (1 H, td, $J = 7,8, 1,4$ Hz), 4,70 (1 H, sexteto, $J = 6,9$ Hz), 3,85 - 3,55 (5 H, m), 3,50 - 3,38 (4 H, m), 3,23 - 3,05 (2 H, m), 2,15 - 1,90 (5 H, m), 1,78 - 1,58 (5 H, m), 1,55 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz).

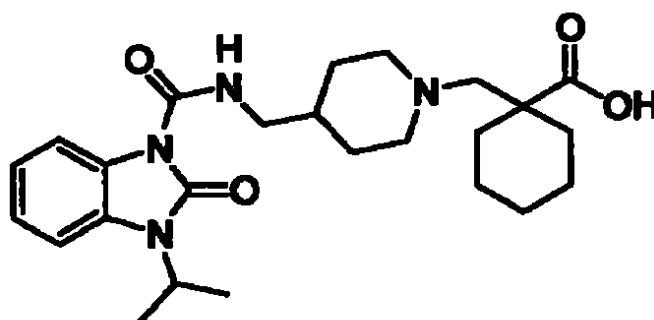
p. de f.: 223°C

10 Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: C, 58,42; H, 6,54; N, 9,08: Encontrado: C, 58,50; H, 6,51; N, 9,11.

PXRD (2θ (+/- 0,1): 5,3, 12,6, 21,4, 21,9).

EJEMPLO 2:

15 Ácido 1-((4-((1-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-Il)carbonil)amino)metil) piperidin-1-Il)metil)ciclohexanocarboxílico



20 Etapa 1. 4-Cianociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 1 del ejemplo 1 usando 1,5-dibromopentano.

^1H - RMN (CDCl_3) δ 2,07 (2 H, d, $J = 13,0$ Hz), 1,85 - 1,57 (7 H, m), 1,50 (9 H, s), 1,35 - 1,15 (1 H, m).

Etapa 2. 1-(Aminometil)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
5 mostrado en la etapa 2 del ejemplo 1.

EM (IEP) m/z : 214 ($M + H$) $^+$.

^1H - RMN (CDCl_3) δ 2,69 (2 H, s), 2,02 (2 H, d, $J = 13,2$ Hz), 1,65 - 1,05 (19 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,47 ppm).

10 **Etapa 3. 1-(4-Oxopiperidin-1-il)metilciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
mostrado en la etapa 3 del ejemplo 1.

EM (IEP) m/z : 296 ($M + H$) $^+$.

15 ^1H - RMN (CDCl_3) δ 2,84 (4 H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,57 (2 H, s), 2,38 (4 H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,04 (2 H, d, $J = 12,2$ Hz), 1,65 - 1,15 (17 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,47 ppm).

Etapa 4. 1-(4-Cianopiperidin-1-il)metilciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
20 mostrado en la etapa 4 del ejemplo 1.

EM (IEP) m/z : 307 ($M + H$) $^+$.

^1H - RMN (CDCl_3) δ 2,53 - 2,66 (2 H, m), 2,53 - 2,48 (1 H, m), 2,48 - 2,30 (4 H, m, incluyendo 2 H, s, 2,41 ppm), 1,97 (2 H, d, $J = 12,5$ Hz), 1,92 - 1,70 (4 H, m), 1,65 - 1,10 (19 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,45 ppm).

25 **Etapa 5. 1-[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metilciclohexanocarboxilato de**

terc- butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 5 del ejemplo 1.

EM (IEP) m/z: 311 (M + H⁺).

5 ¹H - RMN (CDCl₃) δ 2,81 (2 H, d, J = 11,37 Hz), 2,55 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 2,39 (2 H, s), 2,11 (2 H, t, J = 11,0 Hz), 2,03 - 1,85 (5 H, m), 1,65 - 1,10 (21 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,45 ppm).

Etapa 6. 1-[4-([[(3-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil)piperidin-1-il]metil]ciclohexanocarboxilato de terc- butilo

10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 6 del ejemplo 1.

EM (IEP) m/z: 513 (M + H⁺).

¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,89 (1 H, t, J = 5,3 Hz), 8,33 - 8,20 (1 H, m), 7,23 - 7,10 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 3,27 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 2,82 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,39 (2 H, s), 2,12 (2 H, t, J = 11,4 Hz), 1,97 (2 H, d, J = 13,2 Hz), 1,73 - 1,10 (28 H, m, incluyendo 8 H, d, J = 6,9 Hz, 1,56 ppm y 9 H, s, 1,45 ppm).

Etapa 7. Ácido 1-[4-([[(3-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil)piperidin-1-il]metil]ciclohexanocarboxílico

20

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 7 del ejemplo 1.

EM (IEP) m/z: 457 (M + H⁺).

25 ¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,98 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 8,28 - 8,18 (1 H, m), 7,25 - 7,10 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 3,34 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 3,11 (2 H, d, J =

11,9 Hz), 2,61 (2 H, s), 2,48 (2 H, t, $J = 12,2$ Hz), 2,05 - 1,20 (21 H, m, incluyendo 6 H, d, $J = 6,9$ Hz, 1,57 ppm).

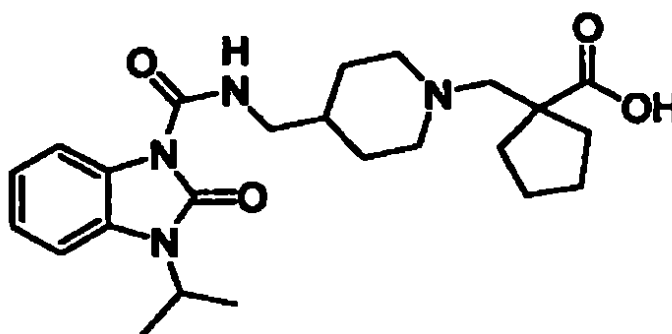
p. de f.: 151°C

IR (KBr) ν : 3291, 2930, 1732, 1690, 1545, 1481, 1373, 1298, 1202, 1134,
5 762 cm^{-1} .

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 65,76; H, 7,95; N, 12,27.
Encontrado: C, 65,41; H, 8,18; N, 12,18.

EJEMPLO 3:

10 Ácido 1-((4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
il)carbonil)amino)metil)piperidin-1-il)metil)ciclopentanocarboxílico



15 Etapas 1. 1-(Yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo

A una solución agitada de $\text{HN}(\text{iPr})_2$ (1,31 ml, 9,36 mmoles) en THF (5 ml) se añadió $n\text{-BuLi}$ (1,58 M en hexano, 5,43 ml, 8,58 mmoles) manteniendo a -10°C en N_2 , y la mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora. Después, a esta mezcla se añadió una solución de ciclopentanocarboxilato de metilo (1,00 g, 7,80 mmoles) en THF (3 ml) gota a gota a 0°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Finalmente, a esta mezcla se añadió CH_2I_2 (0,628 ml, 7,80

mmoles) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml), se extrajo con Et₂O (75 ml) 2 veces, y la fase orgánica se lavó con salmuera (75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La
5 retirada del disolvente proporcionó un residuo, que se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/hexano (1:20 → 1:10) proporcionando 1,085 g (52%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 3,73 (3 H, s), 3,42 (2 H, s), 2,30 - 2,15 (2 H, m), 1,80 - 1,55 (6 H, m).

10

Etapas 2. 1-[4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]metil]piperidina-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo

Una mezcla de 1-(yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo (5,52 g, 0,0206 moles, etapa 1), (piperidin-4-ilmetil)carbarnato de *tert*-butilo ml (8,83 g, 0,0412 moles) e *i*Pr₂NEt (10,76 ml, 0,0618 moles) en N-metilpirrolidona (70 ml)
15 se agitó a 120°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat (200 ml), se extrajo con AcOEt (200 ml) tres veces, y la fase orgánica combinada se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La
20 retirada del disolvente proporcionó un residuo, que se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1:1) proporcionando 4,91 g (67%) del compuesto del título en forma de un jarabe amarillo.

EM (IEP) m/z: 355 (M + H)⁺.

^1H - RMN (CDCl_3) δ 4,58 (1 H, s a), 3,66 (3 H, s), 2,97 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 2,77 (2 H, d a, J = 11,5 Hz), 2,55 (2 H, s), 1,70 - 1,50 (9 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,25 - 1,08 (2 H, m).

5 Etapa 3. 1-[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-[4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]piperidina-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo (1,16 g, 3,27 mmoles, etapa 2) en CH_2Cl_2 (25 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente
10 durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró después y se basificó con NaHCO_3 ac. sat (100 ml), se extrajo con CHCl_3 (100 ml) cinco veces. El extracto combinado se secó y se concentró proporcionando 0,831 g (100%) del compuesto del título en forma de un jarabe amarillo.

EM (IEP) m/z 255 ($M + H$) $^+$.

15 ^1H - RMN (CDCl_3) δ 3,66 (3 H, s), 2,78 (2 H, d, J = 11,5 Hz), 2,62 - 2,50 (4 H, m), 2,15 - 1,98 (4 H, m), 1,80 - 1,40 (9 H, m), 1,30 - 1,05 (2 H, m).

Etapa 4. 1-[4-[(3-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo

20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 6 del ejemplo 1.

EM (IEP) m/z : 457 ($M + H$) $^+$.

^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,94 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 8,28 - 8,20 (7,25 - 7,10 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,27 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 2,84 (2 H, d,

J = 11,6 Hz), 2,62 (2 H, s), 2,20 - 2,00 (4 H, m), 1,75 - 1,50 (15 H, m, incluyendo 6 H, d, J = 7,0 Hz, 1,56 ppm), 1,40 - 1,20 (2 H, m).

Etapa 5. Ácido 1-[[4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico

Una mezcla de 1-[[4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo (1,33 g, 2,90 mmoles, etapa 4), en HCl 4N (6 ml) y ácido acético (6 ml) se agitó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se
 10 concentró y se basificó con NaHCO₃ ac. sat (100 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (150 ml) tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluido con MeOH/CH₂Cl₂ (1:10) proporcionando 1,12 g (85%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. El compuesto bruto se
 15 recristalizó con EtOAc x 2 y se secó a vacío a 50°C durante 2 días proporcionando 610 mg del compuesto del título en forma de un cristal blanco.

EM (IEP) m/z: 443 (M + H)⁺.

p. de f.: 165°C

IR (KBr) ν: 3271, 2934, 1736, 1684, 1607, 1558, 1483, 1454, 1379, 1358,
 20 1298, 1209, 1167, 1097, 758 cm⁻¹.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 9,00 (1 H, t, J = 5,5 Hz), 8,30 - 8,18 (1 H, m), 7,25 - 7,10 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 3,34 (2 H, t, J = 11,0 Hz), 2,32 - 2,17 (2 H, m), 2,00 - 1,30 (17 H, m, incluyendo 6 H, d, 7,0 Hz, 1,57 ppm).

Análisis calculado para C₂₄H₃₄N₄O₄ · 0,2 H₂O: C, 64,61; H, 7,77; N, 12,56.
 25 Encontrado: C, 64,34; H, 7,79; N, 12,48.

La vía alternativa para sintetizar Ácido 1-[(4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil)piperidin-1-il]metilciclopentanocarboxílico se describe a continuación.

Etapas 6. 1-[(4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]metil)piperidina-1-il]metilciclopentanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 10 del ejemplo 1 usando [ciclopentiliden(metoxi)metoxi](trimetil)silano (*Synthesis*, 1982, 1, 58 - 60) en lugar de [metoxi(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metoxi](trimetil)silano.

10 EM (IEP) m/z : 355 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 4,58 (1 H, s a), 3,66 (3 H, s), 2,97 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 2,77 (2 H, d a, J = 11,5 Hz), 2,55 (2 H, s), 2,18 - 1,95 (4 H, m), 1,70 - 1,50 (9 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,25 - 1,08 (2 H, m).

15 Etapas 7. Ácido 1-[(4-[(terc-butoxicarbonil)amino]metil)piperidin-1-il]metilciclopentanocarboxílico

A una solución de 1-[(4-[(terc-butoxicarbonil)amino]metil)piperidin-1-il]metilciclopentanocarboxilato de metilo (2,8 g, 8,0 mmoles, etapa 6) en MeOH (11 ml), se añadió solución acuosa de NaOH 2 N (6 ml) a temperatura ambiente (exotérmica). La solución resultante se agitó a 70°C durante 4 horas, después se enfrió hasta 5 aproximadamente 10°C en baño de agua enfriado con hielo. A la solución, se añadió gota a gota HCl ac. 5 N (6 ml). La solución resultante (el valor de pH era aproximadamente 6) se concentró y se añadió al residuo, 2-propanol (40 ml). Esta solución se
25 concentró y se añadió CH₃CN (40 ml) al residuo. La mezcla resultante se agitó

a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró a través de un lecho de celita (5,0 g) para retirar NaCl. El filtrado se concentró proporcionando 2,4 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H - RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 6,90 - 6,75 (1 H, m), 2,95 - 2,80 (2 H, m), 2,79 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 2,58 (2 H, s), 2,25 - 2,05 (2 H, m), 2,05 - 1,85 (2 H, m), 1,65 - 1,50 (6 H, m), 1,50 - 1,25 (3 H, m), 1,37 (9 H, s), 1,20 - 0,95 (2 H, m).

P. de f.: 150°C.

Etapas 8. 4-metilbencenosulfonato del ácido 1-[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico

10 En un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml, a una mezcla de ácido 1-[4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico (5 g, 14,7 mmoles, etapa 7) en THF (25 ml), se añadió una solución de p-TsHO H₂O (8,4 g, 44 mmoles) en THF (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 3 horas en N₂ y se enfrió hasta temperatura ambiente. A esta solución se añadió gota a gota lentamente Et₃N (6 ml, 44 mmoles). Se formó un precipitado blanco durante la adición de Et₃N y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La suspensión se filtró y el sólido obtenido se lavó con THF (10 mL), se secó a 50°C durante 5 horas proporcionando 5,9 g (97%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H - RMN (D₂O) δ 7,51 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 3,38 (2 H, d, J = 11,0 Hz), 3,09 (2 H, d, J = 2,6 Hz), 2,88 (2 H, t, J = 12,1 Hz), 2,79 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,21 (3 H, s), 1,94 - 1,75 (5 H, m), 1,61 - 1,27 (9 H, m).

25 **Etapas 9. Ácido 1-[4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-**

1-[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico

Una mezcla de 1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (10 g, 56,8 mmoles) y éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico (11,4 g, 56,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos en N₂. A esta mezcla, se añadió lentamente Et₃N (17,4 ml, 125 mmoles) y la mezcla resultante se añadió a una mezcla de 4-metilbencenosulfonato del ácido 1-[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil] ciclopentanocarboxílico (23,4 g, 56,8 mmoles, etapa 8) en CH₂Cl₂ (75 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió Et₃N (7,9 ml, 56,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con HCl ac. 1 N (100 ml). La fase orgánica se concentró a 50°C hasta aproximadamente 5 volúmenes y se reemplazó con acetona (50 ml x 3) a 80°C hasta aproximadamente 5 volúmenes. A esta mezcla, se añadió H₂O (100 ml) a 80°C y la mezcla resultante se concentró a 100°C. Después de enfriar hasta 50°C, se añadió una solución acuosa de N,N-dimetilaminoetanol al 20% (100 ml) a esta mezcla y se observó el sólido. La mezcla resultante se enfrió en un baño enfriado con hielo y se agitó durante 18 horas a esa temperatura. Esta mezcla se filtró y el sólido obtenido se lavó con H₂O (100 ml), se secó a 50°C a vacío produciendo 17,9 g (71%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

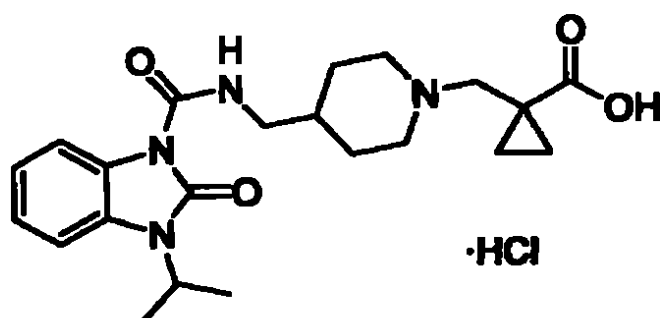
P. de f.: 166°C

PXRD (2 θ (+/-0,1): 4,4, 8,8, 13,2, 17,6)

EJEMPLO 4:

Clorhidrato del ácido 1-[4-(((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-

**benzimidazol-1-[[carbonil(amino)metil]piperidin-1-
[[metil]ciclopentanocarboxilico**



5

**Etapas 1. 1-[[4-[[[(1S,2S)-1-carboxy-2-methylcyclopropyl]amino]metil]piperidin-1-
yl]-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-imidazole-2-carboxylic acid hydrochloride**

Se preparó 1-(yodometil)ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (incluyendo material de partida, mezcla 3:2) según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 3 usando ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (*J. Organomet. Chem.*, 1983, 252, 267 - 274) en lugar de ciclopentanocarboxilato de metilo. Éste se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 2 del ejemplo 3.

15 EM (IEP) m/z 369 ($M + H$)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 4,59 (1 H, s a), 2,99 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 2,89 (2 H, d a, J = 11,5 Hz), 2,57 (2 H, s), 2,00 (2 H, t, J = 11,7 Hz), 1,62 (2 H, d, J = 12,9 Hz), 1,55 - 1,35 (1 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,42 (9 H, s), 1,30 - 1,15 (2 H, m), 1,13 (2 H, dd, J = 3,8 Hz, 6,6 Hz), 0,74 (2 H, dd, J = 3,5 Hz, 6,3 Hz).

20

**Etapas 2. 1-[[4-(Aminometil)piperidin-1-yl]metil]ciclopropanocarboxilato de
tert-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 3 del ejemplo 3.

EM (IEP) m/z: 269 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 2,96 (2 H, d a, J = 11,5 Hz), 2,60 - 2,50 (4 H, m),
 5 2,00 (2 H, t, J = 11,4 Hz), 1,75 - 1,35 (14 H, m, incluyendo 2 H, d a, J = 9,6 Hz,
 1,66 ppm y 9 H, s, 1,43 ppm), 1,33 - 1,16 (2 H, m), 1,13 (2 H, dd, J = 4,0 Hz,
 6,9 Hz), 0,74 (2 H, dd, J = 3,8 Hz, 6,6 Hz).

**Etapa 3. 1-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
 10 il)carbonilamino)metil)piperidin-1-il]metilciclopropanocarboxilato de ~~terc~~-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 4 del ejemplo 3.

EM (IEP) m/z: 471 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,91 (1 H, t a, J = 5,5 Hz), 8,32 - 8,20 (1 H, m), 7,25
 15 - 7,10 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 3,30 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 2,91 (2 H, d a, J =
 11,6 Hz), 2,57 (2 H, s), 2,01 (2 H, t a, J = 9,5 Hz), 1,73 (2 H, d a, J = 12,1 Hz),
 1,67 - 1,50 (10 H, m, incluyendo 6 H, d, J = 7,0 Hz, 1,56 ppm), 1,43 (9 H, s),
 1,34 - 1,20 (2 H, m), 1,12 (2 H, dd, J = 4,0 Hz, 7,0 Hz), 0,73 (2 H, dd, J = 3,9
 Hz, 6,8 Hz).

**Etapa 4. Clorhidrato del ácido 1-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 20 bencimidazol-1-il)carbonilamino)metil)piperidin-1-
 il]metilciclopropanocarboxílico**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 7 del ejemplo 1.

25 EM (IEP) m/z: 415 (M + H)⁺.

p. de f.: 206°C.

IR (KBr) ν : 2936, 2700, 1732, 1688, 1556, 1485, 1383, 1359, 1182, 1164, 758 cm^{-1} .

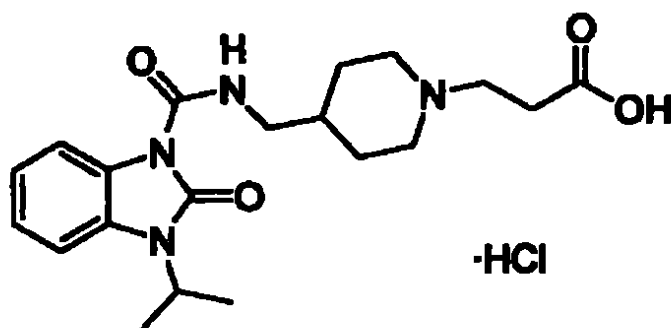
^1H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,86 (1 H, t, $J = 6,3$ Hz), 8,07 (1 H, dd, $J = 1,0$ Hz, 7,8 Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,22 (1 H, dt, $J = 1,3$ Hz, 7,6 Hz), 7,15 (1 H, dt, $J = 1,2$ Hz, 7,7 Hz), 4,95 - 4,60 (1 H, m), 3,70 - 3,10 (6 H, m), 3,10 - 2,90 (2 H, m), 1,86 (3 H, m, incluyendo 2 H, d, $J = 11,2$ Hz, 1,86 ppm), 1,70 - 1,53 (2 H, m), 1,49 (6 H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,35 - 1,15 (4 H, m).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C, 58,13; H, 6,96; N, 12,33. Encontrado: C, 57,93; H, 6,97; N, 12,18.

EJEMPLO 5:

Clorhidrato del ácido 3-[4-{[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonilamino]metil}piperidin-1-il]propanoico

15



Etapas 1. 4-{[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonilamino]metil}piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20

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 mmoles) y trietilamina (7,12 ml, 51,06 mmoles) en 70 ml de tetrahidrofurano se añadió trifosgeno (5,15 g, 17,02 mmoles) en 14 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 19 horas. Después la
 5 mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*J. Prugh, L. A. Birchenough y M. S. Egbertson, Synth. Commun.*, 1992, 22, 2357 - 60) (3,28 g, 15,32 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 24 horas. Después se enfrió y se basificó con 50 ml de
 10 NaHCO_3 acuoso saturado, y se extrajo con 100 ml de acetato de etilo tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía ultra - rápida del residuo (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1 a 1/2) produjo un aceite incoloro 3,99 g (62%) en forma del compuesto del título.

15 ^1H - RMN (CDCl_3) δ 9,04 - 8,88 (1 H, m), 8,83 - 8,20 (1 H, m), 7,26 - 7,10 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 4,28 - 4,02 (2 H, m), 3,32 (2 H, t, $J = 6,1$ Hz), 2,82 - 2,60 (2 H, m), 1,94 - 1,10 (5 H, m), 1,57 (6 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,45 (9 H, s).

20 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 mmoles) en 50 ml de ácido clorhídrico al 10% en metanol y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se agitó a temperatura ambiente 18 horas. Después la
 25 mezcla se concentró y se basificó con Na_2CO_3 acuoso, se extrajo con CHCl_3

(100 ml) tres veces. El extracto combinado se secó y se concentró. La cromatografía ultra - rápida del residuo (gel de sílice - NH, eluyente: CH₂Cl₂/metanol = 100/1) produjo un aceite incoloro 2,272 (75%) en forma del compuesto del título.

5 EM (IEP) m/z: 317 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,93 (1 H, a), 8,32 - 8,22 (1 H, m), 7,24 - 7,02 (3 H, m), 4,80 - 4,60 (1 H, m), 3,31 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,20 - 3,05 (2 H, m), 2,79 - 2,54 (2 H, m), 1,84 - 1,52 (3 H, m), 1,57 (6 H, d, J = 6,9 Hz), 1,36 - 1,13 (2 H, m).

10 Etapa 3. 3-[4-((3-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
il)carbonilamino)metil]piperidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-isopropil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida (0,50 g, 1,58 mmoles, etapa 2), acrilato de *terc*-butilo (0,340 ml, 2,37 mmoles) e *i*PrNEt (0,275 ml, 2,37 mmoles) en THF (20
15 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml) tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre una
columna de gel de sílice se eluyó con MeOH/CH₂Cl₂ (1:20 → 1:10) y después
20 gel de sílice - NH eluyendo con EtOAc/hexano (1:5 → 1:2) proporcionando 0,111 g (16%) del compuesto del título en forma de un jarabe incoloro.

EM (IEP) m/z: 445 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,94 (1 H, s a), 8,30 - 8,20 (1 H, m), 7,25 - 7,11 (3
H, m), 7,11 - 7,00 (1 H, m), 4,80 - 4,62 (1 H, m), 3,31 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 2,95
25 (2 H, t a, J = 11,6 Hz), 2,68 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,43 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 2,03 (2

H, t a, J = 11,4 Hz), 1,98 - 1,82 (1 H, m), 1,79 (2 H, d, J = 12,1 Hz), 1,56 (6 H, d, J = 7,2 Hz), 1,50 - 1,30 (11 H, m, incluyendo 9 H, s, 1,44 ppm).

Etapa 4. Clorhidrato del ácido 3-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonilamino)metil]piperidin-1-il]propanoico

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 7 del ejemplo 1.

EM (IEP) m/z: 389 (M + H)⁺.

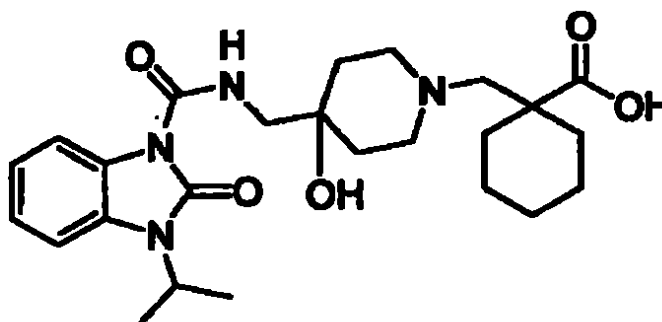
IR (KBr) v: 2939, 2637, 1724, 1682, 1542, 1466, 1373, 1217, 1194, 953, 762 cm⁻¹.

¹H - RMN (DMSO-d₆) δ 8,86 (1 H, t, J = 5,9 Hz), 8,07 (1 H, dd, J = 0,8 Hz, 7,7 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1 H, dt, J = 1,3 Hz, 7,6 Hz), 7,15 (1 H, dt, J = 1,0 Hz, 7,6 Hz), 4,75 - 4,80 (1 H, m), 3,70 - 3,10 (6 H, m), 2,93 (2 H, t a, J = 11,2 Hz), 2,85 - 2,70 (2 H, m), 1,95 - 1,75 (3 H, m, incluyendo 2 H, d, J = 11,5 Hz, 1,87 ppm), 1,65 - 1,40 (8 H, m, incluyendo 6 H, d, J = 7,1 Hz, 1,49 ppm).

Análisis calculado para C₂₀H₂₈N₄O₄ · HCl · 0,8 H₂O: C, 54,68; H, 7,02; N, 12,75. Encontrado: C, 54,67; H, 6,88; N, 12,70.

EJEMPLO 6:

Ácido 1-[4-hidroxi-4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonilamino)metil]piperidin-1-il]metilciclohexanocarboxílico



Etapa 1. 1-(yodometil)ciclohexanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
5 mostrado en la etapa 1 del ejemplo 3 usando ciclohexanocarboxilato de metilo.

^1H - RMN (CDCl_3) δ 3,73 (3 H, s), 3,32 (2 H, s), 2,20 - 2,05 (2 H, m), 1,70
- 1,20 (8 H, m).

**Etapa 2. 1-[(4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]metil)-4-hidroxipiperidina-1-
il]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo**

10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
mostrado en la etapa 2 del ejemplo 3 usando [(4-hidroxipiperidin-4-
il)metil]carbarnato de *tert*-butilo (*Chem. Pharm. Bull.*, 2002, 50, (9) 1187 - 1194)
y 1-(yodometil)ciclohexanocarboxilato de metilo (etapa 1 del ejemplo 6).

EM (IEP) m/z : 385 ($M + H$) $^+$.

15 ^1H - RMN (CDCl_3) δ 4,86 (1 H, s a), 3,66 (3 H, s), 3,11 (2 H, d, $J = 6,3$
Hz), 2,55 - 2,45 (6 H, m), 2,03 (2 H, d a, $J = 10,4$ Hz), 1,70 - 1,15 (18 H, m,
incluyendo 9 H, s, 1,44 ppm).

**Etapa 3. 1-[(4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidin-1-
il]metil]ciclohexanocarboxilato de metilo**

20

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 3 del ejemplo 3.

EM (IEP) m/z: 285 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 3,66 (3 H, s), 2,61 (1 H, s a), 2,57 - 2,45 (5 H, m),
5 2,35 - 2,11 (3 H, m), 2,04 (2 H, d a, J = 11,5 Hz), 1,65 - 1,45 (6 H, m), 1,45 -
1,20 (4 H, m).

Etapa 4. 1-[4-(Hidroxi)-4-(((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
bencimidazol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil)ciclohexanocarboxilato
10 de metilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 4 del ejemplo 3.

EM (IEP) m/z: 487 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 9,12 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 8,30 - 8,20 (1 H, m), 7,25 -
15 7,10 (3 H, m), 4,80 - 4,65 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,54 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 2,60
- 2,45 (6 H, m), 2,03 (2 H, d a, J = 9,1 Hz), 1,75 - 1,47 (12 H, m), 1,47 - 1,15 (6
H, m).

Etapa 5. Ácido 1-[4-(hidroxi)-4-(((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
bencimidazol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil)ciclohexanocarboxílico

20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 5 del ejemplo 3.

EM (IEP) m/z: 473 (M + H)⁺.

P. de f.: 184°C.

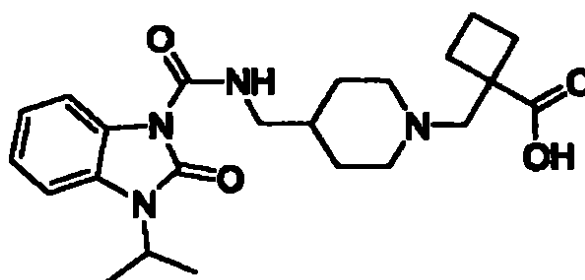
IR (KBr) ν: 3437, 3273, 2943, 1732, 1688, 1601, 1533, 1479, 1452, 1371,
25 1134, 978, 762 cm⁻¹.

¹H - RMN (DMSO-d₆) δ 8,94 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,22 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,14 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 4,75 - 4,58 (1 H, m), 4,59 (1 H, s), 2,47 (2 H, s), 4,00 - 3,00 (6 H, m), 1,86 (2 H, d, J = 11,4 Hz), 1,60 - 1,10 (18 H, m, incluyendo 6 H, d, J = 6,9 Hz, 1,49 ppm).

5 Análisis calculado para C₂₅H₃₈N₄O₅ • 0,5 H₂O: C, 62,35; H, 7,74; N, 11,63. Encontrado: C, 62,52; H, 7,70; N, 11,66.

EJEMPLO 7:

Ácido 1-[(4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
10 il)carbonil]amino]metil]piperidín-1-[(metil)ciclobutanocarboxilico]



Etapa 1. 1-[(4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]metil]piperidín-1-
15 il)metilciclobutanocarboxilato de metilo]

A una mezcla agitada de (piperidín-4-ilmetil)carbamato *terc*-butilo (12,8 g, 60 mmoles) y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (2,13 g, 15 mmoles, Davis, Charles R.; Swenson, Dales C.; Burton, Donald J., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 6843) en tetrahidrofurano se añadió ácido acético (8,6 ml, 150 mmoles) a
20 temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (12,7 g, 60 mmoles). Después, la mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 horas.

Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 ac. sat. La fase acuosa se extrajo con diclorometano 3 veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con
 5 hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionando 4,25 g (83%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

EM (IEP) m/z : 341 ($M + H^+$).

^1H - RMN (CDCl_3) δ 3,69 (3 H, s), 2,96 (2 H, t, $J = 6,2$ Hz), 2,75 (2 H, d, $J = 11,4$ Hz), 2,67 (2 H, s), 2,37 - 2,46 (2 H, m), 1,78 - 2,05 (6 H, m), 1,45 - 1,65
 10 (2 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,09 - 1,21 (2 H, m).

Etapas 2. 1-[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 a partir de 1-[(4-[(*terc*-
 15 butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxilato de metilo (etapa 1 del ejemplo 7).

EM (IEP) m/z : 241 ($M + H^+$).

^1H - RMN (CDCl_3) δ 3,67 (3 H, s), 2,72 - 2,78 (2 H, m), 2,66 (2 H, s), 2,54 (2 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,34 - 2,47 (2 H, m), 1,79 - 2,04 (8 H, m), 1,54 - 1,64 (2 H,
 20 m), 1,05 - 1,35 (3 H, m).

Etapas 3. 1-[4-[(3-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de 1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona
 25

y 1-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil)piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxilato de metilo (etapa 2 del ejemplo 7)

^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,92 - 8,86 (1 H, m), 8,28 - 8,24 (1 H, m), 7,20 - 7,12 (3 H, m), 4,75 - 4,62 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,27 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,85 - 2,72 (2 H, m), 2,68 (2 H, s), 2,47 - 2,35 (2 H, m), 2,05 - 1,92 (4 H, m), 1,92 - 1,76 (2 H, m), 1,71 - 1,61 (2 H, m), 1,56 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,32 - 1,17 (2 H, m).

EM (IEP) m/z : 443 ($M + H^+$).

Etapa 4. Ácido 1-[(4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)carbonil]amino]metil)piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxílico

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 a partir de 1-[(4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)carbonil]amino]metil)piperidin-1-il)metil]ciclobutanocarboxilato de metilo (etapa 3 del ejemplo 7).

IR (KBr) ν : 3293, 2979, 2937, 2875, 1732, 1687, 1610, 1548, 1479, 1375, 1298, 1203, 1099, 761, 704 cm^{-1} .

^1H - RMN (CDCl_3) δ 9,02 - 8,95 (1 H, m), 8,26 - 8,22 (1 H, m), 7,22 - 7,12 (3 H, m), 4,76 - 4,62 (1 H, m), 3,33 (2 H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,10 - 3,00 (2 H, m), 2,77 (2 H, s), 2,58 - 2,48 (2 H, m), 2,44 - 2,24 (2 H, m), 1,92 - 1,79 (2 H, s), 1,99 - 1,80 (5 H, m), 1,56 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,50 - 1,33 (3 H, m).

EM (IEP) m/z : 429 ($M + H^+$).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 64,46; H, 7,53; N, 13,07.

Encontrado: C, 64,47; H, 7,43; N, 12,93.

Via alternativa para sintetizar **Ácido 1-[(4-[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)carbonil]amino]metil)piperidin-1-**

1-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)metilciclobutanocarboxílico se describe a continuación.

Etapa 5. 1-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)metilciclobutanocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 10 del ejemplo 1 usando [ciclobutiliden(etoxi)metoxi](trimetil)silano (*Chem. Commun*, 1971, 136 - 137) en lugar de [metoxi(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)metoxi](trimetil)silano.

EM (IEP) m/z: 355 (M + H)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 4,55 (1 H, a), 4,17 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 2,96 (2 H, t, J = 6,3 Hz), 2,76 (2 H, d, J = 11,4 Hz), 2,48 - 2,33 (2 H, m), 2,05 - 1,80 (6 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,25 (3 H, c, J = 7,1 Hz), 1,40 - 1,05 (7 H, m).

Etapa 6. Ácido 1-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)metilciclobutanocarboxílico

Una mezcla de 1-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)metilciclobutanocarboxilato de etilo (4,2 g, 11,9 mmoles, etapa 5), NaOH 2 N (18 ml) y EtOH (12 ml) se calentó a 50°C durante 4 horas. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 2 N (aproximadamente 19 ml) hasta que pH de la mezcla fue aproximadamente 5 - 6. Se extrajo la totalidad con CH₂Cl₂/PrOH (3:1, 30 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se filtró. El filtrado se concentró proporcionando 3,8 g (98%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

¹H - RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,08 (1 H, m), 3,20 - 3,10 (2 H, m), 3,08 - 2,99 (2 H, m), 2,91 (2 H, s), 2,60 - 2,38 (4 H, m), 2,35 - 2,16 (2 H, m), 2,05 - 1,76 (6 H, m), 1,65 (1 H, m), 1,44 (9 H, s).

P. de f.: 160°C

Etapas 7. 4-Metilbencenosulfonato del ácido 1-[4-((terc-butoxicarbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml en N₂, se agitó
5 una mezcla de ácido 1-[4-((terc-butoxicarbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico (30 g, 92 mmoles, etapa 6) en THF (150 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta suspensión, se añadió una solución de p-TsOH H₂O (52,4 g, 276 mmoles) en THF (150 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a esa temperatura durante 10 minutos, la solución
10 resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió muy lentamente Et₃N (28,1 ml, 202 mmoles) durante el período de 1 hora con siembra. Se formó precipitado blanco durante la adición de Et₃N. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se filtró y el sólido obtenido se lavó con THF (100
15 ml x 2), se secó a 50°C durante 5 horas proporcionando 35 g (98%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco.

¹H - RMN (D₂O) δ 7,40 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,07 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 3,28 - 3,00 (4 H, m), 2,80 - 2,57 (4 H, m), 2,09 (3 H, s), 2,18 - 1,97 (2 H, m), 1,85 - 1,58 (8 H, m), 1,36 - 1,12 (2 H, m).

20 P. de f.: 210°C

Etapas 8. Ácido 1-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico

Una mezcla de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (486 mg, 2,8 mmoles) y éster 4-nitrofenílico del ácido clorofórmico (556 mg, 2,8 mmoles)
25

201
200

en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta mezcla, se añadió lentamente Et₃N (0,84 ml, 6,1 mmoles) y esta mezcla se transformó en una solución. Esta solución se añadió a una mezcla de 4-metilbencenosulfonato del ácido 1-[[4-(aminometil)piperidin-1-
5 il]metil]ciclobutanocarboxílico (1,1 g, 2,8 mmoles, etapa 7) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió Et₃N (0,38 ml, 2,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla se lavó con HCl ac. 0,5 N (10 ml) y NaHCO₃ ac. saturado (10 ml), después la fase orgánica se concentró. Al residuo, se añadió
10 NaHCO₃ ac. saturado (15 ml) y heptano (15 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. El sólido se observó y se filtró esta mezcla. El sólido obtenido se lavó con H₂O y heptano. Después de secar, se obtuvo material bruto (1,0 g, 82%) en forma de un sólido blanco. Este material bruto (4,0 g) se purificó mediante recristalización a partir de tolueno
15 (36 ml) proporcionando 2,6 g del compuesto del título (66%) en forma de un sólido blanco.

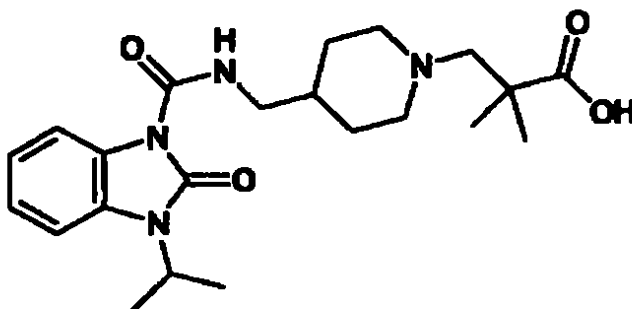
P. de f.: 173°C

PXRD (2 θ (+/-0,1): 10,8, 16,9, 18,9, 26,5)

20 **EJEMPLO 8:**

N-((1-(2-oxocarbonil-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

201



Etapa 1. [(1-(2-Benciloxycarbonil-2-metilpropil)piperidin-4-il]metilcarbamato de terc-butilo

5 A una solución agitada de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (38,8 g, 181 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) se añadió 3-cloropivalato de bencilo {14,2 g, 124 mmoles, preparado a partir de cloruro de 3-cloropivaloilo (25,6 g, 165 mmoles) y alcohol bencilico (19,6 g, 181 mmoles), etildilisopropilamina (64,0 g, 495 mmoles) y yoduro de sodio (27,1 g, 181
10 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 14 horas. Los componentes volátiles se retiraron mediante evaporación y el residuo resultante se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionando 640 mg (1%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

15 EM (IEP) m/z 405 ($M + H^+$).

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 7,43 - 7,23 (5 H, m), 5,10 (2 H, s), 4,58 (1 H, t a), 2,95 (2 H, m), 2,71 (2 H, m), 2,46 (2 H, s a), 2,06 (2 H, m), 1,57 - 1,36 (3 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,12 (2 H, m), 1,17 (6 H, s).

Etapa 2. N-((1-(2-benciloxycarbonil-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

20 A una mezcla agitada de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

(*J. Med. Chem.* 1999, 42, 2870 - 2880) (411 mg, 2,33 mmoles) y trietilamina (1,00 ml, 7,17 mmoles) en diclorometano (20,0 ml) se añadió cloroforniato de 4-nitrofenilo (470 mg, 2,33 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se
 5 añadió una suspensión de clorhidrato de 1-(2-benciloxycarbonil-2-metilpropil)-4-aminometilpiperidina [preparado a partir de la concentración de una mezcla de {{1-(2-benciloxycarbonil-2-metilpropil)piperidin-4-il}metil}carbarnato de *terc*-butilo (etapa 1 del ejemplo 1) (640 mg, 1,49 mmoles) y HCl al 10% en MeOH (20,0 ml)] y trietilamina (1,00 ml, 7,17 mmoles) en diclorometano (5,00 ml). La
 10 mezcla resultante se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente y se añadió NaOH acuoso 0,5 M a la mezcla. La mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con NaOH ac. 0,5 M y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, eluyendo con
 15 diclorometano/metanol (10:1)) proporcionando 508 mg (63%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

EM (IEP) *m/z*: 507 (M + H⁺).

¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,89 (1 H, t a, J = 5,7 Hz), 8,26 (1 H, m), 7,43 - 7,05 (8 H, m), 5,10 (2 H, s), 4,70 (1 H, septet, J = 7,0 Hz), 3,26 (2 H, m), 2,75 (2 H, m), 2,48 (2 H, s a), 2,11 (2 H, m), 1,61 (2 H, m), 1,56 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,52 (1 H, m), 1,26 (2 H, m), 1,18 (6 H, s).

Etapas 3. N-({1-(2-Oxycarbonil-2-metilpropil)piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

Una mezcla de N-({1-(2-benciloxycarbonil-2-metilpropil)piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (etapa 2
 25

209
203

del ejemplo z) (418 mg, 0,825 mmoles) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C (58,0 mg) en metanol (80 ml) se agitó en atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. El catalizador se retiró por filtración sobre un lecho de celita, y el filtrado se evaporó a presión reducida. La recrystalización del sólido resultante con hexano - CH_2Cl_2 produjo un sólido incoloro 285 mg (84%) en forma del compuesto del título.

EM (IEP) m/z ($M + H$)⁺

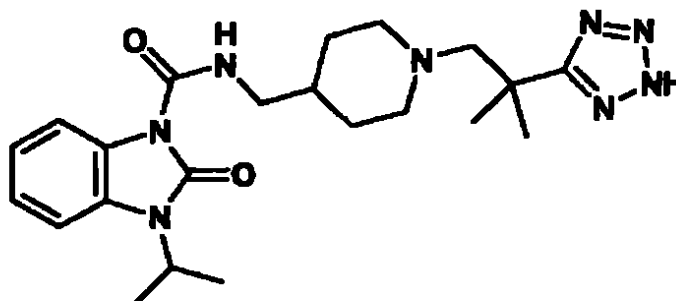
¹H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (1 H, t a, $J = 5,8$ Hz), 8,05 (1 H, m), 7,42 (1 H, m), 7,20 (1 H, m), 7,12 (1 H, m), 4,65 (1 H, septet, $J = 7,0$ Hz), 3,20 (2 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,44 (2 H, s a), 2,18 (2 H, m), 1,61 (2 H, m), 1,50 (1 H, m), 1,47 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,20 (2 H, m), 1,04 (6 H, s). No se observó la señal que corresponde al ácido carboxílico.

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63,17; H, 7,76; N, 13,39. Encontrado: C, 62,78; H, 7,74; N, 13,11.

15

EJEMPLO 9:

N-((1-(2-Tetrazol-2-metilpropil)piperidin-4-il)metil)-3-Isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



20

Etapa 1. Éster etílico del ácido 2-bencil- α,α -dimetil-2H-tetrazol-5-acético

205
204

A una mezcla agitada del éster etílico del ácido α,α -dimetiltetrazol-5-acético (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 2354 - 2366) (6,87 g, 37,3 mmoles) y K_2CO_3 (12,3 g, 89,0 mmoles) en acetona (200 ml) se añadió bromuro de bencilo (4,45 ml, 37,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 5 50°C durante 18 horas y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1) proporcionando 6,14 g (60%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

EM (IEP) m/z: 275 ($M + H^+$).

10 ^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 7,45 - 7,23 (5 H, m), 5,73 (2 H, s), 4,11 (2 H, c, $J = 7,2$), 1,70 (6 H, s), 1,13 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz).

Etapas 2: 2-Bencil- α,α -dimetil-2H-tetrazol-5-acetaldehído

A una mezcla agitada de acetaldehído del éster etílico del ácido 2-bencil- α,α -dimetil-2H-tetrazol-5- acético (etapa 1 del ejemplo 9) (6,14 g, 22,4 mmoles) 15 en diclorometano (100 ml) a -78°C se añadió DIBAL (1,0 M, en tolueno, 50 ml, 50,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió DIBAL (1,0 M en tolueno, 25,0 ml, 25,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 8 horas. A la mezcla se añadió HCl acuoso 2 M (100 ml) y NH_4Cl acuoso saturado (20 ml). Se separó la fase 20 orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1) proporcionando 3,45 g (87%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

EM (IEP) m/z: 231 ($M + H^+$).

206
205

^1H - RMN (CDCl_3) δ 9,68 (1 H, s), 7,45 - 7,23 (5 H, m), 5,74 (2 H, s), 1,56 (6 H, s).

Etapa 3. $\text{N}(\{1-(2-(2\text{-Benciltetrazol})-2\text{-metilpropil})\text{piperidin-4-}$

5 $\text{il})\text{metilcarbamato de } \textit{tert}$ -butilo

A una solución agitada de 2-bencil- α,α -dimetil-2H-tetrazol-5-acetaldehído (etapa 2 del ejemplo 9) (1,28 g, 5,56 mmoles) y (piperidin-4-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (2,40 g, 11,2 mmoles) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadieron $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,90 g, 27,8 mmoles) y AcOH (1,67 g, 27,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 9 horas y se concentró a presión reducida. Al aceite y sólido residual agitado se añadieron NaHCO_3 acuoso saturado y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionando 830 mg (35%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

EM (IEP) m/z 429 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,43 - 7,23 (5 H, m), 5,72 (2 H, s), 4,50 (1 H, t a), 2,91 (2 H, m), 2,58 (2 H, s a), 2,49 (2 H, m), 2,05 (2 H, m), 1,68 - 1,14 (3 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,38 (6 H, s), 1,00 (2 H, m).

Etapa 4. $\text{N}(\{1-(2-(2\text{-Benciltetrazol})-2\text{-metilpropil})\text{piperidin-4-il})\text{metil})$ -3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8 a partir de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona y $\{1-(2-(2\text{-benciltetrazol})-2\text{-metilpropil})\text{piperidin-4-il})\text{metil}\}$ carbamato de *tert*-

207

206

butilo (etapa 3 del ejemplo 9).

EM (IEP) m/z 531 ($M + H^+$).

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 8,86 (1 H, t a, $J = 5,7$ Hz), 8,26 (1 H, m), 7,43 - 7,08 (8 H, m), 5,72 (2 H, s), 4,70 (1 H, septet, $J = 7,0$ Hz), 3,21 (2 H, m), 2,59 (2H, s a), 2,51 (2 H, m), 2,07 (2 H, m), 1,65 - 1,32 (3 H, m), 1,56 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,38 (6 H, s), 1,10 (2 H, m).

Etapa 5. N-({1-(2-metil-2-tetrazolpropil)piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 8 a partir de N-({1-(2-(2-bencitetrazol)-2-metilpropil)piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida (etapa 4 del ejemplo 9).

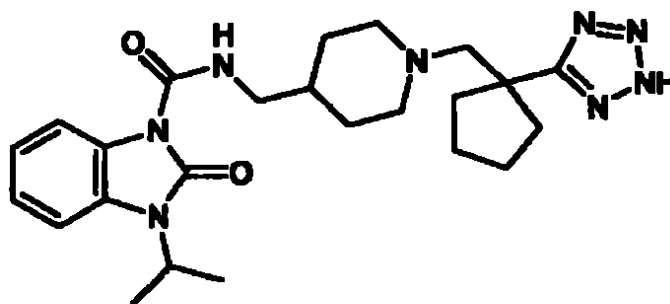
EM (IEP) m/z : 441 ($M + H^+$).

^1H - RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,77 (1 H, t a, $J = 5,9$ Hz), 8,04 (1 H, m), 7,40 (1 H, m), 7,18 (1 H, m), 7,11 (1 H, m), 4,63 (1 H, septet, $J = 7,0$ Hz), 3,15 (2 H, m), 2,54 (2H, s a), 2,43 (2 H, m), 2,10 (2 H, m), 1,60 - 1,25 (3 H, m), 1,45 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,32 (6 H, s), 1,14 (2 H, m). No se observó la señal que corresponde a tetrazol.

Análisis calculado para $C_{22}H_{32}N_8O_4 \cdot 0,95 H_2O$: C, 57,74; H, 7,47; N, 24,48. Encontrado: C, 58,03; H, 7,43; N, 24,10.

EJEMPLO 10:

N-({1-(2-Ciclopentil-2-tetrazoletil)piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida



Etapa 1. Éster etílico del ácido α-ciclopentiltetrazol-5-acético

A una solución agitada del éster etílico del ácido 1-ciano-1-ciclopentanocarboxílico (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 369 - 374) (6,19 g, 37,0 mmoles) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió $n\text{Bu}_3\text{SnN}_3$ (12,3 g, 37,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml) y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se lavó dos veces con hexano proporcionando el producto bruto del compuesto del título en forma de un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2. Éster etílico del ácido 2-bencil-α-ciclopentil-2H-tetrazol-5-acético

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 9 a partir de éster etílico del ácido α-ciclopentiltetrazol-5-acético (etapa 1 del ejemplo 10).

EM (IEP) m/z : 301 ($M + H^+$).

^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,45 - 7,23 (5 H, m), 5,73 (2 H, s), 4,11 (2 H, c, $J = 7,1$ Hz), 2,55 - 2,35 (4 H, m), 1,88 - 1,56 (4 H, m), 1,12 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz).

Etapa 3. 2-bencil-α-ciclopentil-2H-tetrazol-5-acetaldehído

209
208

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 9 a partir del éster etílico del ácido 2-bencil- α -ciclopentil-2H-tetrazol-5-acético (etapa 2 del ejemplo 10).

EM (IEP) m/z : 257 ($M + H^+$).

5 ^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 9,71 (1 H, s), 7,50 - 7,30 (5 H, m), 5,74 (2 H, s), 2,45 - 2,18 (4 H, m), 1,85 - 1,66 (4 H, m).

Etapa 4. [(1-(2-(2-benciltetrazol)-2-ciclopentiletil)piperidin-4-il)metil] carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 9 a partir de 2-bencil- α -ciclopentil-2H-tetrazol-5-acetaldehído (etapa 3 del ejemplo 10).

EM (IEP) m/z : 455 ($M + H^+$).

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 7,43 - 7,23 (5 H, m), 5,72 (2 H, s), 4,67 (1 H, t a), 2,88 (2 H, m), 2,66 (2 H, s a), 2,48 (2 H, m), 2,24 (2 H, m), 1,93 (2 H, m), 1,83 (2 H, m), 1,78 - 1,48 (4 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,37 (2 H, m), 1,23 (1 H, m), 0,94 (2 H, m).

Etapa 5. N-[(1-(2-(2-benciltetrazol)-2-ciclopentiletil)piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8 a partir de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona y [(1-(2-(2-benciltetrazol)-2-ciclopentiletil)piperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (etapa 4 del ejemplo 10).

EM (IEP) m/z : 557 ($M + H^+$).

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 8,85 (1 H, t a, $J = 5,5$ Hz), 8,26 (1 H, m), 7,43 - 7,08 (8 H, m), 5,73 (2 H, s), 4,70 (1 H, septet, $J = 7,0$ Hz), 3,19 (2 H, m), 2,70 (2 H, s

210

209

a), 2,53 (2 H, m), 2,25 (2 H, m), 2,15 - 1,35 (11 H, m), 1,56 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,07 (2 H, m).

Etapla 6. N-((1-(2-ciclopentil-2-tetrazoletil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 8 a partir de N-((1-(2-(2-benciltetrazol)-2-ciclopentiletil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida (etapa 5 del ejemplo 10).

EM (IEP) m/z: 467 (M + H)⁺.

10 ¹H - RMN (DMSO-d₆) δ 8,76 (1 H, t a, J = 5,9 Hz), 8,04 (1 H, m), 7,40 (1 H, m), 7,18 (1 H, m), 7,11 (1 H, m), 4,64 (1 H, septet, J = 7,0 Hz), 3,14 (2 H, m), 2,63 (2 H, s a), 2,54 (2 H, m), 2,08 (2 H, m), 2,00 (2 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,68 - 0,96 (9 H, m), 1,46 (6 H, d, J = 7,0 Hz). No se observó la señal que corresponde a tetrazol.

15 Análisis calculado para C₂₄H₃₄N₈O₄ · 1,0 H₂O · 0,5 CH₂Cl₂: C, 55,83; H, 7,08; N, 21,26. Encontrado: C, 55,71; H, 7,48; N, 20,86.

EJEMPLO 11:

20 **N-((1-(2-Ciclohexil-2-tetrazoletil)piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**



Etapa 2. Éster etílico del ácido 2-bencil- α -ciclohexil-2H-tetrazol-5-

EM (IEP) m/z : 315 ($M + H^+$).

15 **Etapa 3. 2-Bencil-g-ciclohexil-2H-tetrazol-5-acetaldehído**

EM (IEP) m/z: 271 (M + H⁺).

20 ^1H - RMN (CDCl_3) δ 9,55 (1 H, s), 7,45 - 7,25 (5 H, m), 5,75 (2 H, s), 2,34 - 2,16 (2 H, m), 2,14 - 1,94 (2 H, m), 1,70 - 1,32 (6 H, m).

212
211

Etapas 4. [(1-(2-(2-benciltetrazol)-2-ciclohexiletil)piperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 9 a partir de 2-bencil- α -ciclohexil-2*H*-tetrazol-5-acetaldehído (etapa 3 del ejemplo 11).

EM (IEP) m/z : 469 ($M + H$)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 7,43 - 7,23 (5 H, m), 5,74 (2 H, s), 4,55 (1 H, t a), 2,87 (2 H, m), 2,62 - 1,05 (17 H, m), 2,49 (2 H, s a), 1,43 (9 H, s), 0,93 (2 H, m).

Etapas 5. N-[(1-(2-(2-Benciltetrazol)-2-ciclohexiletil)piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8 a partir de 1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona y [(1-(2-(2-benciltetrazol)-2-ciclohexiletil)piperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (etapa 4 del ejemplo 11).

EM (IEP) m/z : 571 ($M + H$)⁺.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,88 (1 H, t a, $J = 5,7$ Hz), 8,26 (1 H, m), 7,43 - 7,08 (8 H, m), 5,73 (2 H, s), 4,70 (1 H, septet, $J = 7,0$ Hz), 3,18 (2 H, m), 2,51 (2 H, s a), 2,45 - 1,15 (17 H, m), 1,56 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,04 (2 H, m).

Etapas 6. N-[(1-(2-ciclohexil-2-tetrazoletil)piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 8 a partir de N-[(1-(2-(2-benciltetrazol)-2-ciclohexiletil)piperidin-4-il)metil]-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (etapa 5 del ejemplo 11).

EM (IEP) m/z : 481 ($M + H$)⁺.

223

212

130

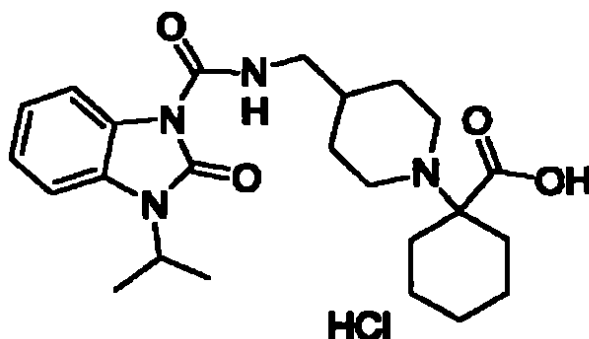
^1H - RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 (1 H, t a, $J = 5,9$ Hz), 8,04 (1 H, m), 7,41 (1 H, m), 7,18 (1 H, m), 7,12 (1 H, m), 4,64 (1 H, septet, $J = 7,0$ Hz), 3,14 (2 H, m), 2,38 (2 H, s a), 2,33 - 2,10 (4 H, m), 1,98 (2 H, m), 1,65 - 0,96 (13 H, m), 1,46 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz). No se observó la señal que corresponde a tetrazol.

5

EJEMPLO 12:

Clorhidrato del ácido 1-[4-(1-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-yl)carbonilamino)metil]piperidin-1-yl]ciclohexanocarboxílico

10

**Etapa 1. 1-(4-Oxopiperidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
15 mostrado en la etapa 3 del ejemplo 1 usando 1-aminociclohexanocarboxilato de *tert*-butilo (Kenner y col., *J. Chem. Soc.* 1965, 6239 - 6243).

EM (IEP) m/z : 282 ($M + H^+$).

^1H - RMN (CDCl_3) δ 2,92 (4 H, t, $J = 5,9$ Hz), 2,41 (4 H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,01 - 1,89 (2 H, m), 1,76 - 1,62 (4 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,53 - 1,33 (4 H, m).

20

Etapa 2. 1-(4-Cianopiperidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al

mostrado en la etapa 4 del ejemplo 1 usando 1-(4-oxopiperidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo.

EM (IEP) m/z 293 ($M + H^+$).

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 2,94 - 2,85 (2 H, m), 2,67 - 2,56 (1 H, m), 2,55 - 2,42
5 (2 H, m), 1,96 - 1,72 (6 H, m), 1,70 - 1,23 (8 H, m), 1,48 (9 H, s).

Etapas 3. 1-[4-(Aminometil)piperidin-1-il]ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
mostrado en la etapa 5 del ejemplo 1 usando 1-(4-cianopiperidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-
10 butilo.

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 3,07 - 3,18 (2 H, m), 2,55 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,15 -
1,94 (4 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,76 - 1,19 (13 H, m), 1,19 - 1,03 (2 H, m).

EM (IEP) m/z 297 ($M + H^+$).

Etapas 4. 1-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)carbonilamino)metil]piperidin-1-il]ciclohexanocarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
mostrado en la etapa 6 del ejemplo 1 usando 1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-
bencimidazol-2-ona y 1-(4-cianopiperidin-1-il)ciclohexanocarboxilato de *tert*-
butilo.

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 8,97 - 8,86 (1 H, m), 8,29 - 8,24 (1 H, m), 7,21 - 7,11
20 (3 H, m), 4,78 - 4,64 (1 H, m), 3,29 (2 H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,19 - 3,09 (2 H, m),
2,16 - 2,05 (2 H, m), 2,04 - 1,93 (2 H, m), 1,83 - 1,73 (2 H, m), 1,56 (6 H, d, $J =$
7,0 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,70 - 1,39 (2 H, m), 1,38 - 1,16 (7 H, m).

EM (IEP) m/z 499 ($M + H^+$).

25 Etapas 5. Clorhidrato del ácido 1-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-

215
219

bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclohexanocarboxílico

A una solución agitada de 1-[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 0,802 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 65,2 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 12 horas, se retiraron los componentes volátiles a presión reducida. Al residuo se añadió HCl 4 N en dioxano (5,0 ml) y se agitó durante 10 minutos. Después el componente volátil se retiró a presión reducida.

El residuo se precipitó en éter dietílico/etanol proporcionando 370 mg del compuesto del título en forma de un polvo incoloro.

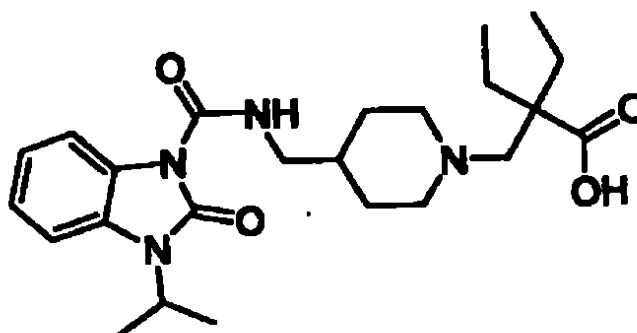
¹H - RMN (DMSO-d₆) δ 8,94 - 8,82 (1 H, m), 7,45 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 - 7,10 (2 H, m), 4,73 - 4,61 (1 H, m), 3,71 - 3,19 (7 H, m), 2,98 - 2,81 (2 H, m), 2,38 - 2,26 (2 H, m), 1,98 - 1,53 (10 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,38 - 1,03 (2 H, m).

EM (IEP) m/z: 443 (M + H⁺).

Análisis calculado para C₂₄H₃₈N₄O₄ · 2 H₂O: C, 55,97; H, 7,63; N, 10,88. Encontrado: C, 55,61; H, 7,51; N, 10,48.

EJEMPLO 13:

Ácido 2-etil-2-[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]butanoico



Etapa 1. 2-[(4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il)metil]-2-etilbutanoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 1 del ejemplo 7 usando 2-etil-2-formilbutanoato de metilo (Okano, K.; Morimoto, T.; Sekiya, M. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1985, 3, 119).

^1H - RMN (CDCl_3) δ 4,62 - 4,48 (1 H, a), 3,65 (3 H, s), 3,01 - 2,93 (2 H, m), 2,73 - 2,65 (2 H, m), 2,46 (2 H, s), 2,13 - 2,02 (2 H, m), 1,73 - 1,50 (6 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,28 - 1,10 (3 H, m), 0,76 (6 H, t, $J = 7,5$ Hz).

EM (IEP) m/z 357 ($M + \text{H}^+$).

Etapa 2. 2-Etil-2-[4-[(1-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]butanoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 8 a partir de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona y 2-[(4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il)metil]-2-etilbutanoato de metilo (etapa 1 del ejemplo 13).

^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,92 - 8,96 (1 H, m), 8,28 - 8,23 (1 H, m), 7,20 - 7,12 (3 H, m), 4,77 - 4,61 (1 H, m), 3,65 (3 H, s), 3,27 (2 H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,75 - 2,66

217
216

(2 H, m), 2,47 (2 H, s), 2,16 - 2,05 (2 H, m), 1,72 - 1,49 (10 H, m), 1,38 - 1,21 (5 H, m), 0,76 (6 H, d, J = 7,5 Hz).

EM (IEP) m/z: 459 (M + H⁺).

Etapa 3. Ácido 2-etil-2-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonilamino)metil]piperidin-1-il]metil]butanoico

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 a partir de 2-etil-2-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonilamino)metil]piperidin-1-il]metil]butanoato de metilo (etapa 3 del ejemplo 13).

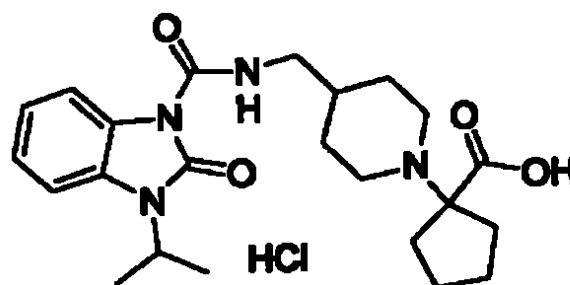
¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,03 - 8,94 (1 H, m), 8,27 - 8,21 (1 H, m), 7,20 - 7,12 (3 H, m), 4,76 - 4,63 (1 H, m), 3,34 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,16 - 3,05 (2 H, m), 2,60 (2 H, s), 2,55 - 2,38 (2 H, m), 1,94 - 1,38 (2 H, m), 1,80 - 1,38 (15 H, m), 0,88 (6 H, d, J = 7,5 Hz).

EM (IEP) m/z: 445 (M + H⁺).

Análisis calculado para C₂₄H₃₇N₄O₄Cl · 0,2 H₂O: C, 59,48; H, 7,78; N, 11,58. Encontrado: C, 59,38; H, 7,74; N, 11,29.

EJEMPLO 14:

Clorhidrato del ácido 1-[4-((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonilamino)metil]piperidin-1-il]ciclopentanocarboxílico



Etapa 1. 1-(4-Oxopiperidin-1-il)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
5 mostrado en la etapa 3 del ejemplo 1 usando 1-aminociclopentanocarboxilato de *tert*-butilo (documento WO 9105796)

EM (IEP) m/z 268 ($M + H^+$).

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 2,83 (4 H, t, $J = 5,9$ Hz), 2,41 (4 H, t, $J = 6,0$ Hz),
2,39 - 2,26 (2 H, m), 1,85 - 1,54 (8 H, m), 1,46 (9 H, s).

10 **Etapa 2. 1-(4-Cianopiperidin-1-il)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
mostrado en la etapa 4 del ejemplo 1 usando 1-(4-oxopiperidin-1-
il)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo

EM (IEP) m/z 279 ($M + H^+$).

15 ^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 2,94 - 2,82 (2 H, m), 2,67 - 2,49 (3 H, m), 2,33 - 2,21
(2 H, m), 1,96 - 1,72 (5 H, m), 1,70 - 1,40 (6 H, m), 1,48 (9 H, s).

**Etapa 3. 1-[4-(aminometil)piperidin-1-il]ciclopentanocarboxilato de *tert*-
butilo**

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al
20 mostrado en la etapa 5 del ejemplo 1 usando 1-(4-cianopiperidin-1-
il)ciclopentanocarboxilato de *tert*-butilo.

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 3,07 - 2,95 (2 H, m), 2,60 - 2,52 (2 H, m), 2,41 - 1,19

219
218

(4 H, m), 1,76 - 1,62 (4 H, m), 1,61 - 1,40 (12 H, m), 1,19 - 1,03 (2 H, m).

EM (IEP) m/z : 283 (M + H⁺).

Etapa 4. 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]ciclopentanocarboxilato de *terc*-butilo

5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 6 del ejemplo 1 usando 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona y 1-[4-(aminometil)piperidin-1-il]ciclopentanocarboxilato de *terc*-butilo.

¹H - RMN (CDCl₃) δ 8,96 - 8,84 (1 H, m), 8,29 - 8,22 (1 H, m), 7,21 - 7,11
10 (3 H, m), 4,77 - 4,56 (1 H, m), 3,29 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,07 - 2,94 (2 H, m), 2,37 - 2,17 (4 H, m), 1,82 - 1,63 (6 H, m), 1,56 (6 H, J = 7,1 Hz), 1,46 (9 H, s), 1,61 - 1,49 (2 H, m), 1,38 - 1,16 (3 H, m).

EM (IEP) m/z : 485 (M + H)⁺.

Etapa 5. Clorhidrato del ácido 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]ciclopentanocarboxílico

15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al mostrado en la etapa 5 del ejemplo 12 usando 1-[4-([[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]ciclopentanocarboxilato de *terc*-butilo

20 ¹H - RMN (DMSO-d₆) δ 8,91 - 8,82 (1 H, m), 8,07 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,26 - 7,09 (2 H, m), 4,74 - 4,56 (1 H, m), 3,60 - 3,00 (6 H, m), 2,26 - 2,10 (4 H, m), 1,96 - 1,57 (9 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 7,0 Hz).

EM (IEP) m/z : 429 (M + H⁺).

Análisis calculado para C₂₃H₃₃N₄O₄Cl: C, 59,41; H, 7,15; N, 12,05.

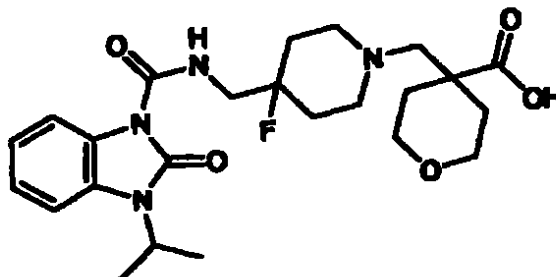
25 Encontrado: C, 59,14; H, 7,22; N, 11,82.

220
219

EJEMPLO 15:

N-((1-((4-oxocarboniltetrahydro-2H-piran-4-yl)methyl)-4-fluoropiperidin-4-yl)methyl)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

5



Etapas 1. Tetrahidropiran-4-il-carboxilato de bencilo

Una mezcla del ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico (910 mg, 6,99
10 mmoles) y SOCl_2 (5,0 ml) se agitó durante 1 hora a 60°C y se concentró a
vacío. Al residuo se añadieron alcohol bencílico (1,52 g, 14,1 mmoles) y
tetrahidrofurano (5,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó
durante 13 horas a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se
purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice,
15 eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1)) proporcionando 1,08 g (70%) del
compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro.

^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,45 - 7,25 (5 H, m), 5,13 (2 H, s), 3,95 (2 H, m),
3,42 (2 H, m), 2,59 (1 H, m), 1,94 - 1,68 (4 H, m).

Etapas 2. 4-Yodometiltetrahidropiran-4-il-carboxilato de bencilo

20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la
etapa 1 del ejemplo 3 a partir de tetrahidropiran-4-il-carboxilato de bencilo
(etapa 1 del ejemplo 15).

221
220

^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,45 - 7,25 (5 H, m), 5,19 (2 H, s), 3,80 (2 H, m), 3,47 (2 H, m), 3,31 (2 H, s), 2,18 (2 H, m), 1,56 (2 H, m).

Etapas 3. N-benzoil-4-~~terc~~-butoxicarbonilaminometil-4-fluoropiperidina

Una mezcla de N-benzoil-4-aminometil-4-fluoropiperidina (*J. Med. Chem.* 1999, 42, 1648 - 1660.) (3,54 g, 15,0 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,91 g, 22,5 mmoles) en metanol (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentró a vacío. El residuo resultante se cromatografió en una columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionando 4,52 g (89%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

EM (IEP) m/z : 337 ($M + H^+$).

^1H - RMN (CDCl_3) δ 7,55 - 7,25 (5 H, m), 5,16 (1 H, t a, $J = 6,3$ Hz), 4,51 (1 H, m), 3,62 (1 H, m), 3,55 - 3,00 (4 H, m), 2,10 - 1,25 (4 H, m), 1,43 (9 H, s).

Etapas 4. 4-~~terc~~-Butoxicarbonilaminometil-4-fluoropiperidina

Una mezcla de N-benzoil-4-~~terc~~-butoxicarbonilaminometil-4-fluoropiperidina (etapa 3 del ejemplo 15) (4,42 g, 13,1 mmoles), NaOH (2,62 g, 65,5 mmoles), H_2O (9,00 ml) y etanol (90,0 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas y se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadieron agua y cloroformo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. La recristalización del sólido resultante con hexano - CH_2Cl_2 proporcionó un sólido incoloro 1,77 g (58%) en forma del compuesto del título.

EM (IEP) m/z : 233 ($M + H^+$).

^1H - RMN (CDCl_3) δ 4,93 (1 H, m), 3,30 (2 H, dd, $J = 21,5, 6,3$ Hz), 2,91 (4 H, m), 1,88 - 1,34 (4 H, m), 1,45 (9 H, s). No se observó la señal que

222
221

corresponde al grupo amino.

Etapa 5. ({1-[(4-Benciloxycarboniltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la
5 etapa 2 del ejemplo 3 a partir de 4-*tert*-butoxicarbonilaminometil-4-fluoropiperidina (etapa 4 del ejemplo 15) y 4-yodometil-tetrahidropiran-4-il-carboxilato de bencilo (etapa 2 del ejemplo 15).

EM (IEP) m/z : 465 ($M + H^+$).

^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 7,45 - 7,25 (5 H, m), 5,16 (2 H, s), 4,78 (1 H, t a),
10 3,80 (2 H, m), 3,46 (2 H, m), 3,23 (2 H, dd, $J = 21,9, 6,3$ Hz), 2,64 - 2,32 (4 H, m), 2,52 (2 H, s), 2,08 (2 H, m), 1,90 - 1,35 (6 H, m), 1,45 (9 H, s).

Etapa 6. N-({1-[(4-Benciloxycarboniltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 a partir de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona y ({1-[(4-benciloxycarboniltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (etapa 5 del ejemplo 15).

EM (IEP) m/z : 567 ($M + H^+$).

20 ^1H - RMN ($CDCl_3$) δ 9,08 (1 H, t a, $J = 6,0$ Hz), 8,25 (1 H, m), 7,46 - 7,06 (8 H, m), 5,16 (2 H, s), 4,71 (1 H, septet, $J = 7,0$ Hz), 3,80 (2 H, m), 3,54 (2 H, dd, $J = 20,9, 6,0$ Hz), 3,46 (2 H, m), 2,65 - 2,36 (4 H, m), 2,53 (2 H, s a), 2,08 (2 H, m), 1,88 - 1,44 (6 H, m), 1,56 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz).

Etapa 7. N-({1-[(4-Oxycarboniltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-4-fluoropiperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-
25

223
222

carboxamida

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de N-({1-[(4-benciloxicarboniltetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-4-fluoropiperidin-4-il)metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

5 bencimidazol-1-carboxamida (etapa 6 del ejemplo 15).

EM (IEP) m/z: 477 (M + H⁺).

¹H - RMN (CD₃OD) δ 7,93 (1 H, m), 7,12 (1 H, m), 7,02 (1 H, m), 6,93 (1 H, m), 4,49 (1 H, septet, J = 7,0 Hz), 3,65 - 3,36 (6 H, m), 3,15 - 2,82 (4 H, m), 2,80 (2 H, s a), 1,98 - 1,70 (6 H, m), 1,35 (6 H, d, J = 7,0 Hz), 1,34 (2 H, m). No

10 se observaron las señales que corresponden a amida y ácido carboxílico.

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitación a, patentes expedidas, solicitudes de patentes, y artículos de revistas, citadas en esta solicitud se incorporan cada una en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

15 Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las realizaciones descritas, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solamente ilustrativos de la invención. Se debe entender que se pueden realizar diversas modificaciones sin salirse del espíritu de la invención. De acuerdo a lo anterior, la invención está limitada
20 solamente por las siguientes reivindicaciones.

5

1. Un compuesto de fórmula:



A es un grupo alquileno que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileno no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxil - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dos sustituyentes cualquiera no halógeno se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;

20 **R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxil;**
R³ es un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-

215
224

oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo; y

m es un número entero 1 ó 2.

2. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo isopropilo;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxil;

R³ es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo;

A es un grupo alquileno que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono,
estando dicho grupo alquileno no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes
10 seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de
halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxil
- alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que
tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes cualquiera no
halógeno se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están
15 unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que opcionalmente contiene al
menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y

m es el número entero 2.

3. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
20 según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo isopropilo;

R² es un átomo de hidrógeno;

R³ es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo;

A es un grupo alquileno que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono,
estando dicho grupo alquileno sustituido con 2 sustituyentes geminales
25 seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de

225

halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono, en el que dichos sustituyentes geminales se puede tomar junto con el átomo de carbono a los que están
5 unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y

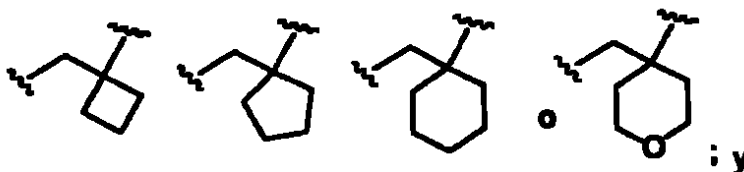
m es el número entero 2.

4. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
10 según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo isopropilo;

R² es un átomo de hidrógeno;

R³ es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo;

A es



15 m es el número entero 2.

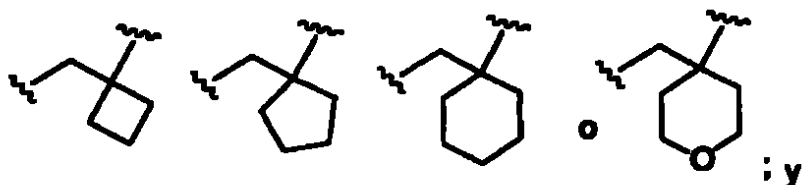
5. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
según la reivindicación 4, en el que R¹ es un grupo isopropilo;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí;

20 R³ es un grupo carboxi;

A es

227
226



m es el número entero 2.

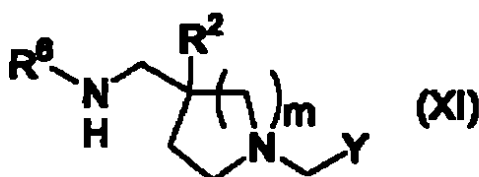
6. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre:

- 5 Ácido 4-[[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico;
- Ácido 1-[[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclohexanocarboxílico;
- Ácido 1-[[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico;
- 10 Ácido 1-[[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico;
- Ácido 1-[[4-hidroxi-4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclohexanocarboxílico;
- 15 Ácido 1-[[4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

228
227

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende adicionalmente otro agente farmacológicamente activo.
9. Un procedimiento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor 5 - HT₄, en un sujeto mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicha afección es enfermedad de 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, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes o síndrome de apnea.
11. Un compuesto de fórmula



o una sal del mismo, en la que:

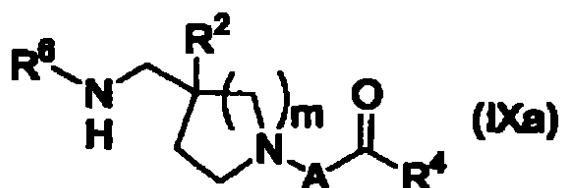
R² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno;

R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino;

Y es un grupo alcoxi que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, un grupo imidazolilo, un grupo ftalimidilo, grupo succinimidilo o grupo sulfonilo; y

5 m es 1 ó 2.

12. Un compuesto de fórmula



o una sal del mismo, en la que:

10 A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un grupo hidróxi - alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi -
15 alquilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes no halógeno cualquiera se pueden tomar juntos con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxi o un átomo de halógeno;

20 R^4 es un grupo hidróxi o un grupo protector de carboxi;

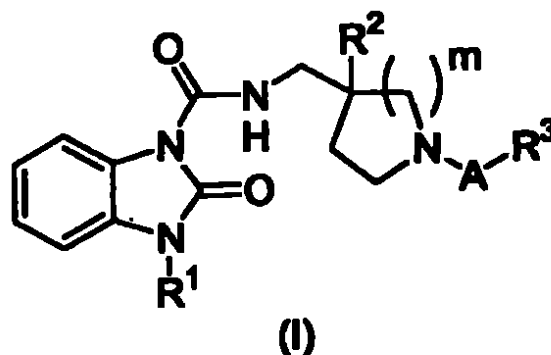
R^6 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y

m es 1 ó 2.

230
229

Resumen

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



- 5 en la que R¹, R², R³, A y m son cada uno de ellos como se han descrito en esta memoria descriptiva o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y las composiciones que contienen tales compuestos y el uso de tales compuestos en el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor 5 - HT₄ tal como, pero sin limitación a, enfermedad de reflujo
- 10 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, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos
- 15 cardiovasculares, tales como insuficiencia cardíaca y arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.

230

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

HIRSCH, Denise
c/o Departamento Farmacéutico de Patentes Europeo
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT 13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

Sello de Recibido 18 de octubre de 2006, Departamento de patentes Europeo

Fecha de expedición: 16.10.2006

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32374.A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001825

Fecha de presentación internacional: 01.06.2005

Fecha de prioridad: 15.06.2004

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).

231

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 – Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel: +49-30 25901 - 0
Fax: +49- 30 25901 - 840.

Funcionario Autorizado: Geier, Adolf
Tel: + 49 30 25901-706

237
232

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: PC32374.A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001825
Fecha de presentación internacional: 01.06.2005
Fecha de prioridad: 15.06.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 401/12 C07D 405/14 A61K 31/4184 C07D 401/14
Solicitante: PFIZER JAPAN INC. et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 8 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 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).

233
233

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: 10.08.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 16.10.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea – Gitschiner Str. 103
D-10958 – Berlin
Tel: +49-30 25901 - 0
Fax: +49- 30 25901 - 840.

Funcionario Autorizado: Frelon, Didier
Tel: + 49 30 25901-312

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)).

236
235

- ☐ 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. 9, 10 con relación a la aplicación industrial

debido a que:

- ☐ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):
- ☐ 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. 9, 10 con relación a la aplicación industrial
- ☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:
 - ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la

Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma manera aceptable para ella.

236

- ☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 ter. 1 (a) o (b) y 13 ter.2.
- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ ver Recuadro Suplementario para más detalles.

Recuadro No. IV Falta de unidad de Invención

1. ☐ En respuesta al requerimiento para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales, el solicitante:
- ☐ ha limitado las reivindicaciones
 - ☐ ha pagado tasas adicionales
 - ☐ ha pagado tasas adicionales bajo protesta
 - ☐ no ha limitado las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.
 - ☐ ni ha restringido las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.
2. ☒ Esta Administración considera que no se cumple la exigencia de unidad de la invención por los motivos indicados a continuación, y con forme a la Regla 68.1,

decide no requerir al solicitante para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales.

237

3. Esta Administración considera que el requerimiento de unidad de invención según las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:

- ☐ se cumple
☒ no se cumple por las siguientes razones:

Ver hoja adjunta

4. En consecuencia, el presente informe se ha establecido con relación a las partes siguientes de la solicitud internacional:

- ☐ todas las partes de la solicitud
☒ las partes relativas a la reivindicaciones Nos. 1-10.

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 1-10
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-10
Aplicación Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-8
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Ítem III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 9 y 10 se relacionan con métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia. Se relacionan con materia que la Autoridad Internacional de Búsqueda considera cubierta mediante provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT.

Para la evaluación de las reivindicaciones 9 y 10 sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT). La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Bajo los términos de la Regla 39.1(iv) del PCT, la Autoridad Internacional de Búsqueda no estaba obligada en llevar a cabo una búsqueda de dichas reivindicaciones, pero, tal cual está indicado en el reporte internacional de búsqueda, la búsqueda efectivamente se realizó y con base en los supuestos efectos de los compuestos. De manera similar, la Autoridad de Evaluación Preliminar Internacional (que representa la Autoridad Internacional de Búsqueda) no está obligada a llevar a cabo una evaluación preliminar internacional de tales reivindicaciones, pero como es el caso con el reporte internacional de búsqueda, el reporte de evaluación preliminar internacional será basado en los supuestos efectos de los compuestos (Regla 67.1 (iv) del PCT).

Ítem IV

Falta de unidad de invento

Los compuestos intermedios reivindicados de las fórmulas (XI) y (IXa) están vinculados de manera sintética a los compuestos finales de fórmula (I) ni directamente ni a través de pasos intermedios desconocidos.

En cada caso, la vía sintética pasa por la preparación de otro compuesto intermedio el cual más adelante pasa a producir compuestos (I) mediante el método A:

El compuesto (XI) está involucrado en el método D para preparar un compuesto de la fórmula (IIIa).

El compuesto (IXa) está involucrado en el método C para preparar un compuesto de la fórmula (III).

La unidad de estos compuestos intermedios, y particularmente aquellos reivindicados, sería reconocida cuando contribuyeran al concepto en sí del invento, es decir, en cada paso de la síntesis, y por lo tanto cada paso sintético que se encuentre entre los intermedios reivindicados y los productos finales deben ser novedosos.

240
239

La búsqueda por los compuestos intermedios de las fórmulas (III) y (IIIa) ha revelado que estos compuestos (aunque no reivindicados) no son novedosos (ver, por ejemplo, los últimos tres documentos citados en el reporte internacional de búsqueda). Por lo tanto, existe una interrupción en el concepto original que empieza desde los compuestos intermedios reivindicados hasta los productos finales. Tal cual está indicado en las directrices de búsqueda internacional del PCT (III, 10.18(e)): los productos intermedios y finales no deben ser separados, en el proceso que conlleve de uno al otro, por un intermedio que no sea nuevo. No puede considerarse entonces que los compuestos intermedios reivindicados satisfagan el requisito de unidad del PCT.

El presente concepto escrito solo abarca el primer invento mencionado, es decir, tal cual se reivindica en las reivindicaciones 1 a 10.

Ítem V

1. Documentos citados

D1: WO 93/18027
D2: WO 96/28424
D3: WO 94/00449
D4: WO 99/17772

D5: ASTLES, P.C. ET AL: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 9(8), 2195- 2202

D6: WO 02/18379
D7: WO 2004/074275

D5 y D7 son relevantes con respecto al tema de unidad: estos antecedentes divulgan compuestos de las fórmulas (III) y (IIIa).

2. Novedad

En vista de los antecedentes D1 a D4, la materia presentemente reivindicada parece ser novedosa. Difiere básicamente en el grupo $-R^3$.

D1, que puede considerarse como el antecedente más cercano, divulga en lugar del COOH ácido y grupos R^3 usuales análogos de tetrazol y oxa- o tia- diazol, un $-\text{ciano}$, un $-\text{CO}-$ alquilo, y un $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ para el resto correspondiente R_{10} .

3. Nivel inventivo

3.1 El problema planteado por la presente solicitud es intentar proporcionar derivados de ácido carboxílico de benzimidazolona útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad de receptores de 5- HT₄.

3.2 Los antecedentes D1 a D4 divulgan tales compuestos. Difieren básicamente por la N sustitución sobre los extremos de pirrolidina o piperidina. Muestran una gran variedad de posibles sustituciones sobre esta posición mientras que el resto de la molécula representada por el grupo 2- oxo- benzimidazol- 1- il- carbonil- aminometil-

piperidina/pirrolidina parece ser la fracción constante la cual es esencial para la actividad 5-HT₄.

Unas estructuras muy cercanas pertenecen al alcance cubierto por el antecedente D1 en donde R₃ puede representar -(CH₂)₂₋₃-R₁₀, estando R₁₀ seleccionado posiblemente entre -CN, -COC₁₋₆alquilo ó -CONR₁₁R₁₂ (R₁₁, R₁₂ = H ó C₁₋₆alquilo).

Parece ser que la solución reivindicada en la presente, por lo menos cualitativamente, es obvia para aquella persona experta en el estado de la técnica enfrentada al problema planteado arriba. Se observa que ningún resultado de pruebas fue suministrado excepto unas descripciones de ensayos, en las páginas 35- 37, lo cual es insuficiente para mostrar la presencia de un efecto inesperado vinculado al invento reivindicado. Tal efecto es necesario para el reconocimiento de un nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

18 OCT 2008

PCT

241

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

HIRSCH, Denise
c/o European Pharma Patent Department
Pfizer Research and Development
Ramegate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

18.10.2008

Applicant's or agent's file reference
PC32374.A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/001825

International filing date (day/month/year)
01.05.2005

Priority date (day/month/year)
15.06.2004

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/IB201).

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.

FILING	☒
DEBIT NOTE	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office - Glitschiner Str. 100
D-10855 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer
Geler, Adolf

Tel. +49 30 25901-708



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 PC32374.A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/IB2005/001825		International filing date (day/month/year) 01.08.2005		Priority date (day/month/year) 15.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/12 C07D405/14 A61K31/4184 C07D401/14				
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 8 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 electronic 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 report ☐ 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 10.08.2005		Date of completion of this report 16.10.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Gluckstr. 103 D-10588 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax +49 30 25901 - 840		Authorized officer Frelon, Didier Telephone No. +49 30 25901-312 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001825

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
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

1-54

as originally filed

Claims, Numbers

1-12

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."

244

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. 9,10 with regard to industrial applicability

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ 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 (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 9,10 with regard to industrial applicability
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic 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

246

245

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☐ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.
 - ☐ neither restricted the claims nor paid additional fees.
2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet.
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-10.

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	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III

Claims 9 and 10 are directed to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy. They relate to subject-matter considered by the ISA to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.

For the assessment of the present claims 9 and 10 on the question whether their subject-matter is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT). 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.

Under the terms of Rule 39.1(iv) PCT, the ISA was not required to carry out a search of such claims, but as indicated in the ISR, the search was carried out and based on the alleged effects of the compounds. Similarly, the IPEA (which is the ISA) is not required to carry out an international preliminary examination of such claims, but as for the ISR, the IPER will be based on the alleged effects of the compounds (Rule 67.1 (iv) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

The claimed intermediate compounds of formulae (XI) and (IXa) are synthetically linked to the final compounds of formula (I) neither directly nor through unknown intermediate steps.

In each case, the synthetic way goes through the preparation of another intermediate compound which later is proceeded to produce compounds (I) by the method A:

Compound (XI) is involved in the method D to prepare a compound of formula (IIIa).

Compound (IXa) is involved in the method C to prepare a compound of formula (III).

247

The unity of these intermediate compounds, and particularly the claimed ones, would be recognized when they contribute to the very concept of the invention, that is, at each step of the synthesis, and therefore each synthetic step which is between the claimed intermediates and the final products must be novel.

The search for the intermediate compounds of formulae (III) and (IIIa) has revealed that these compounds (although not claimed) are not novel (see, for instance, the three last cited documents in the ISR). There is consequently an interruption in the general concept starting from the claimed intermediate compounds and leading to the final products.

As said in the PCT international search guidelines (III, 10.18 (e)): the intermediate and final products must not be separated, in the process leading from one to the other, by an intermediate that is not new. The claimed intermediate compounds cannot be considered to satisfy the unitary requirement of the PCT.

The present written opinion only concern the first invention mentioned, i.e. as claimed in claims 1 to 10.

Re Item V

1. Cited documents

D1: WO 93/18027
D2: WO 96/28424
D3: WO 94/00449
D4: WO 99/17772

D5: ASTLES, P. C. ET AL: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 9(8), 2185-2202
D6: WO 02/18379
D7: WO 2004/074275

D5 to D7 are relevant for the question of unity: these documents disclose compounds of formulae (III) and (IIIa).

2 Novelty

In view of the prior art D1 to D4, the presently claimed subject-matter appears to be novel. It essentially differ by the group -R⁹.

D1 which can be considered as the closest available prior art discloses in place of the acidic COOH and usual analogues tetrazole and oxa- or thia-diazole groups of R⁹, a -cyano, a -CO-alkyl and a -CONR₁₁R₁₂ for the corresponding rest R₁₀.

3. Inventive step

3.1 The problem underlying the present application is to provide benzimidazolone carboxylic acid derivatives useful for the treatment of disease conditions mediated by 5-HT₄ receptor activity.

3.2 D1 to D4 disclose such compounds. They essentially differ by the N-substitution on the pyrrolidine or piperidine end. They show a large variety of possible substitutions on this position as the rest of the molecule represented by the 2-oxo-benzimidazol-1-yl-carbonyl-aminomethyl-piperidine/pyrrolidine group appears the constant moiety which is essential for the 5-HT₄ activity.

Very close structures belong to the scope covered by D1 wherein R₉ can represent - (CH₂)₂₋₃-R₁₀ with R₁₀ possibly selected from -CN, -COC₁₋₄alkyl or -CONR₁₁R₁₂ (R₁₁, R₁₂= H or C₁₋₄alkyl).

The presently claimed solution appears, at least qualitatively, obvious to the skilled person facing the problem set above. It is noted that no test results are provided except assay descriptions, on pages 35-37, which are insufficient to show the presence of an unexpected effect linked to the claimed invention. Such an effect is necessary to the acknowledgment of an inventive step.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(10) International Publication Number

WO 2005/123718 A3

(51) International Patent Classification: C07D 401/12,
405/14, A61K 31/4184, C07D 401/14

(21) International Application Number: PCT/JP2005/001825

(22) International Filing Date: 1 June 2005 (01.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

2004-177488	15 June 2004 (15.06.2004)	JP
60607.008	2 September 2004 (02.09.2004)	US
60607.025	2 September 2004 (02.09.2004)	US
60607.048	2 September 2004 (02.09.2004)	US

(71) Applicant (for JP only): PFIZER JAPAN INC. [JP/JP];
Shinjuku Banka Quire Bldg., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku,
Tokyo 151-8509 (JP).(71) Applicant (for all designated States except JP, US):
PFIZER INC., [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors and

(73) Inventor/Applicants (for US only): ANDO, Koji [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Ave 5-gochi, Takatoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP); KUCHI, Satoru [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Ave 5-gochi, Takatoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP); MURASE, Noriaki [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Ave 5-gochi, Takatoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP); MURATA, Yoshinori [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Ave 5-gochi, Takatoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP); NUMATA, Toshihiro [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Ave 5-gochi, Takatoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP); SONE, Hiroki [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Ave 5-gochi, Takatoyo-cho,

Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP); UCHIDA, Chikara [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Ave 5-gochi, Takatoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP); UEKI, Tetsuo [JP/JP]; Pfizer Global Research and Development, 2 Ave 5-gochi, Takatoyo-cho, Chita-gun, Aichi-ken 470-2393 (JP).

(74) Agents: HIRSCH, Denise et al.; c/o European Pharma Patent Department, Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB).

(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, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, HN, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, 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, IS, IT, LI, 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).

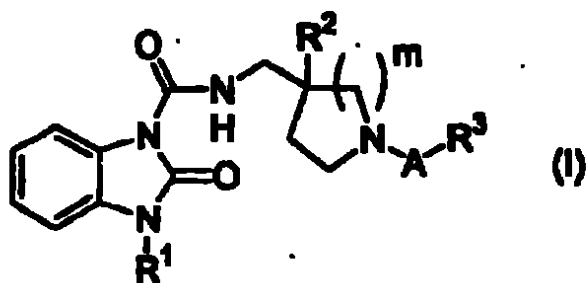
Published:

- 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

(88) Date of publication of the international search report:
4 May 2006

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

(54) Title: BENZIMIDAZOLONE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: This invention relates to compounds of the formula (I): wherein R¹, R², R³, A and m are each as described herein or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and compositions containing such compounds and the use of such compounds in the treatment of a condition mediated by 5-HT₄ receptor activity such as, but not limited to, 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 such as cardiac failure and heart arrhythmia, diabetes and apnea syndrome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Number of application No
PCT/IB2005/001825

A. CLASSIFICATION OF THE PCT ARTICLES

C07D401/12 C07D405/14 A61K31/4184 C07D401/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Main document searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documents searched other than applicant's documents to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base used, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93/18827 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 16 September 1993 (1993-09-16) the whole document	1-10
Y	WO 94/00449 A (G.D. SEARLE & CO) 6 January 1994 (1994-01-06) the whole document	1-10
Y	WO 96/28424 A (BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.P.A; CEREDA, ENZO; BIGNOTTI, MAURA; MART) 19 September 1996 (1996-09-19) the whole document	1-10
A	WO 99/17772 A (ELI LILLY AND COMPANY; COHEN, MARLENE, LOIS; SCHAUS, JOHN, MEHNERT, TH) 15 April 1999 (1999-04-15) the whole document	1-10
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family across.

Special categories of cited documents:

- "X" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "Y" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority, date of invention or other aspects (see specification)
- "O" document relating 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" prior 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 considered with one or more other cited documents, such consideration being confined to a person skilled in the art
- "N" document member of the same patent family

Date of the dated completion of the international search

7 December 2005

Date of mailing of the international search report

15.03.2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 1211, 6000 Aachen 2
NL - 6000 HV Rijssen
Tel: (+31-70) 340-0000, Telex: 01 001 spa nl,
Fax: (+31-70) 340-0010

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/001825

251

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ASTLES, P. C. ET AL: "Diazine containing VLA-4 antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 8, 2001, pages 2195-2202, XP002357276 page 2196, column 2; page 2197, compound 31; RNs 376348-49-1, 376348-58-2 -----	
A	WO 02/18379 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 7 March 2002 (2002-03-07) compounds 5B, 4C, 6B -----	
A,P	WO 2004/074275 A (AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A; ALISI, M) 2 September 2004 (2004-09-02) compounds (11), page 4 and examples 1, 5a, 7a, 10a, 11a -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/182885/001825

Box II 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:

1. ☒ **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9 and 10 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.
2. ☐ **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:
3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 13.4(a).

Box III 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:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ 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.:
4. ☒ 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.:

1-10

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10

compounds of formula (I) and claims depending thereon

2. claim: 11

intermediate compounds of formula (XI)

3. claim: 12

intermediate compounds of formula (IXa)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. application No.

PCT/IB2005/001825

259

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9318827	A	16-09-1993	
		AU 666357 B2	08-02-1996
		CA 2131381 A1	16-09-1993
		EP 0629198 A1	21-12-1994
		JP 7504428 T	18-05-1995
		MX 9301157 A1	29-07-1994
		NZ 249217 A	25-06-1996
		ZA 9301430 A	22-10-1993
WO 9400449	A	06-01-1994	
		AU 4540593 A	24-01-1994
		US 5300512 A	05-04-1994
WO 9620424	A	19-09-1996	
		AT 269304 T	15-07-2004
		AU 5101096 A	02-10-1996
		BE 101711 A	27-02-1998
		BR 9607347 A	30-12-1997
		CA 2209904 A1	19-09-1996
		CZ 9702059 A3	18-02-1998
		DE 69632724 D1	22-07-2004
		DE 69632724 T2	07-07-2005
		EE 9700202 A	16-02-1998
		EP 0015000 A1	07-01-1998
		ES 2224159 T3	01-03-2005
		HR 960116 A1	31-10-1997
		IT MI950491 A1	16-09-1996
		JP 11501640 T	09-02-1999
		NO 974296 A	12-09-1997
		NZ 303941 A	25-11-1998
		PL 322211 A1	19-01-1998
		SK 121397 A3	04-02-1998
		TR 9700948 T1	21-03-1998
		US 6002009 A	14-12-1999
		ZA 9602009 A	15-09-1997
WO 9917772	A	15-04-1999	
		CA 2304026 A1	15-04-1999
		EP 0900459 A1	14-04-1999
		JP 2001510504 T	16-10-2001
		US 6117882 A	12-09-2000
		US 6009152 A	30-05-2000
WO 0218379	A	07-03-2002	
		AT 290751 T	15-07-2005
		AU 1214702 A	13-03-2002
		BR 0113590 A	22-07-2003
		CA 2420122 A1	07-03-2002
		CN 1451804 A	22-10-2003
		CN 1721412 A	18-01-2006
		DE 60111752 D1	04-08-2005
		EP 1315727 A2	04-06-2003
		ES 2243568 T3	01-12-2005
		JP 2004507540 T	11-03-2004
		MX PA03001733 A	27-05-2003
		ZA 200301078 A	07-05-2004
WO 2004074275	A	02-09-2004	
		AU 2004213104 A1	02-09-2004
		CA 2511904 A1	02-09-2004
		EP 1594859 A1	16-11-2005

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **S LICITANTE (71)**
Nombre: PFIZER INC
Dirección: 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 O APODERADO**
Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 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: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001825 Fecha Junio 1, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/123718 A3 Fecha Diciembre 29, 2005

6 **Título (54)** DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO DE BENZIMIDAZOLONA

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, 405/14, A61K 31/4184, C07D 401/14

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ N ☐	JP	Junio 15, 2004	2004-177488
	US	Septiembre 2, 2004	60/607.008
	US	Septiembre 2, 2004	60/607.035
	US	Septiembre 2, 2004	60/607.048

7 **Comprobante de pago No.** 06-89.388 **Fecha** Noviembre 21, 2006

LISTA DE INVENTORES PCT/IB 2005/001825

5
256

1. KOJI ANDO

2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho

Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393

Japon

Nacionalidad: Japonesa

2. SATORU IGUCHI

2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho

Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393

Japon

Nacionalidad: Japonesa

3. NORIAKI MURASE

2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho

Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393

Japon

Nacionalidad: Japonesa

4. YOSHINORI MURATA

2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho

Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393

Japon

Nacionalidad: Japonesa

5. TOYOHARU NUMATA

2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho

Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393

Japon

Nacionalidad: Japonesa

6. HIROKI SONE

2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho

Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393

Japon

Nacionalidad: Japonesa

7. CHIKARA UCHIDA

2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho

Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393

Japon

Nacionalidad: Japonesa

8. TATSUO UEKI

2 Aza 5 gochi, Taketoyo-cho

Chita-gun, Aichi-Ken 470-2393

Japon

Nacionalidad: Japonesa

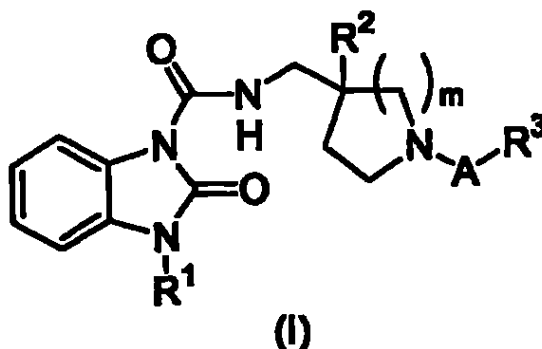
224
257

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono,
10 estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de
halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí
- alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que
tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que dos sustituyentes cualquiera no
15 halógeno se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están
unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que opcionalmente contiene al
menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S;

R¹ es un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxí;

20 R³ es un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-

225
258

oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo; y

m es un número entero 1 ó 2.

2. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo isopropilo;

R² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxí;

R³ es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo;

A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono,
estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de
halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxí
- alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y un grupo alcoxi - alquilo que
tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, en el que 2 sustituyentes cualquiera no
halógeno se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están
unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros que opcionalmente contiene al
menos un heteroátomo seleccionado entre N, O, y S; y

m es el número entero 2.

3. El compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,
según la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo isopropilo;

R² es un átomo de hidrógeno;

R³ es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo;

A es un grupo alquileo que tiene entre 1 y 2 átomos de carbono,
estando dicho grupo alquileo sustituido con 2 sustituyentes geminales
seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un átomo de

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 23 NOV. 2008

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

260

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

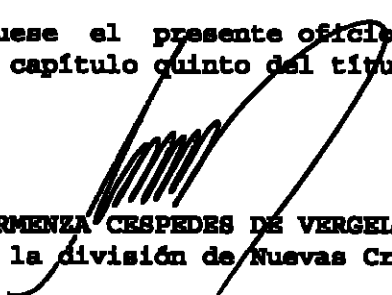
REFERENCIA	Radicación No.	06 118770
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001825
	Fecha inicio fase nacional	15/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	.. - - - 1489

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.
2. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 02 FEB. 2007
lerazo