



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No

07-444104

54. TITULO: "COMPUESTOS DE TIENOPIRIDINONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 495/04, A61K 31/4365

71. SOLICITANTE: EPIX DELAWARE, INC

DOMICILIO: MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 04 de Mayo de 2007

Fra 07-05-2007
C-2007

5-5

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-044404- -00000-0000

Fecha: 2007-05-04 18:05:41
Trib. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONE
Evs: 378 FASENACIONAL
Folios: 284

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: EPIX DELAWARE, INC

Dirección: 4 Maguire Road, Lexington, MA 02421, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Massachusetts, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-82 Piso 6

Teléfono: 834 1500

Fax: 378 2211

E-Mail: oficina.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

78.143.368 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: DHANOA, Dale, S.; BECKER, Oren; NOIMAN, Silvia; WU, Laurence; LOBERA, Mercedes; MOHANTY, Pradyumna; MARANTZ, Yael; INBAL, Boaz y SHACHAM, Sharon

Dirección: 252 Albion Street, Unit 23, Wakefield, MA 01880, Estados Unidos de América; Hermon 42 Street, Suite 4, Mevaseret Zion, Israel; Kibush Haavoda 12A Street, Herzliya, Israel; 20 Westgate Drive, Apt.106, Woburn, MA 01801, Estados Unidos de América; 39 Concord Crossing, Concord, MA 01742, Estados Unidos de América; 50 Mill Street, Apt. #4, Woburn, MA 01801, Estados Unidos de América; 14 Haberbur Street, POB 834, Kadima 60920, Israel; POB 283, 99788 Kfar Shmuel, Israel; 29 Hagilad Street, Alfay Menashe 44851, Israel, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, israelí, israelí, Estadounidense, Español, Indonés, israelí, israelí e israelí, respectivamente.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/035935

Fecha 06-OCT-05

Publicación Internacional No. WO 2006/041985

Fecha 20-ABR-06

⑥

Título (54)

COMPUESTOS DE TIENOPIRIDINONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 495/04, A61K 31/4365, A61P 1/04, A61P 1/08, A61P 1/14, A61P 25/16, A61P 25/28

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

07-OCT-04

(31) Número de Solicitud

10/960,769

⑨

Comprobante de pago No. 07-31012

Fecha 17-ABR-07

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

10

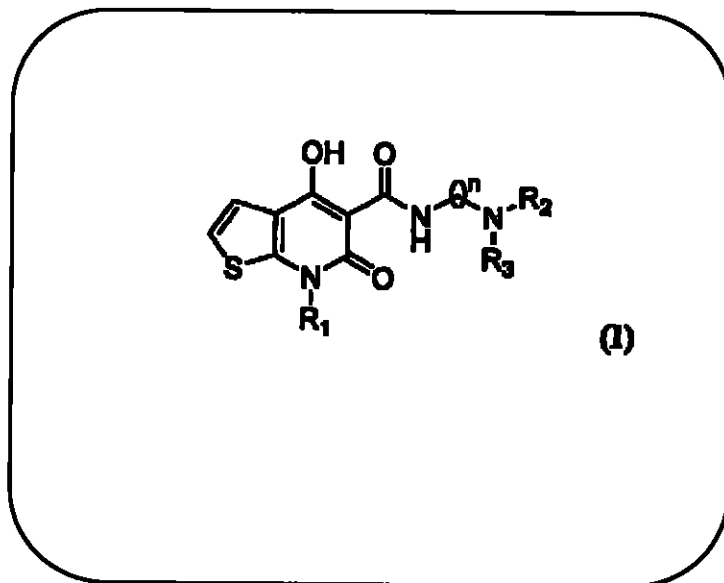
ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, al fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia 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: Extractos, Reporte de búsqueda y opinión escrita, notificación en cambio de solicitante en fase internacional, notificación de documento de prioridad, PCT Request.

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página



No. 07-044404-00000-0000

Fecha: 2007-05-04 16:05:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 284

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,012
FECHA : ABRIL 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54890755	17/04/2007	64,180,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL	482,000.00

SDM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

POD-3972

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0102071 de un documento escrito en inglés efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial Inglés-español-Inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

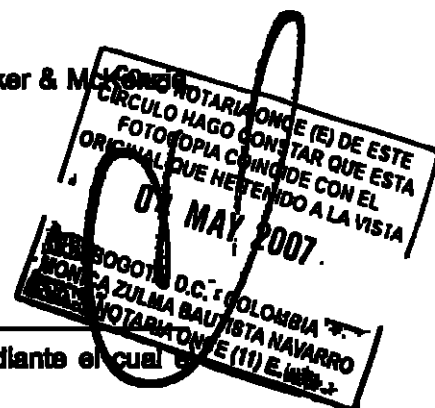
Poder otorgado por EPIX DELAWARE, INC.

Texto en Inglés y en español mediante el cual, EPIX DELAWARE, INC., domiciliada en 4 Maguire Road, Lexington, MA 02421, Estados Unidos de América, por el presente otorga poder a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o RICARDO METKE MENDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA DELGADO y/o OLGA GEORGETTE OTERO

de la firma Ralsbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, miembros de Baker & M... domiciliada en la Avenida 82 N° 10-82, piso 6, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 28 de diciembre de 2006.

(Firma ilegible) Andrew Uprichard



CERTIFICACIÓN NOTARIAL. Texto en Inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica la existencia legal de la sociedad EPIX DELAWARE, INC., así como las funciones y firma de su representante autorizado Andrew Uprichard, para efectos de lo cual se ha basado en:

Certificado de Fusión de Predix Pharmaceuticals Holdings, Inc. con y en EPIX Delaware, Inc. y Certificado de Constitución de EPIX Delaware, Inc. de fecha agosto 16 de 2006.

Dado el 28 de diciembre de 2006

(Firmado) Barbara A. Murphy, Notario Público

Jaime A. Garavito B
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
DEL C34 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

[Sello en tinta que dice: Barbara A. Murphy, Notario Público, Estado de Massachusetts. Mi comisión vence el 12 de mayo de 2011]

Estado de Massachusetts
William Francis Galván
Secretario del Estado

nnnnn

2

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por Barbara A. Murphy
3. Quien actúa en calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del Estado de Massachusetts. Su comisión vence el 12 de mayo de 2011.

CERTIFICADO

5. En Boston, Massachusetts
6. El 05 de enero de 2007
7. Por el Secretario del Estado
8. N° 1197422
9. Firmado bajo el Gran Sello del Estado (Aparece adherido sello cinta azul)
10. Firma: (firmado) William Francis Galvin, Secretario del Estado

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en el presente para su confrontación.

Jaime A. Garavito B.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 88935

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
N° 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by: Barbara A. Murphy
3. acting in the capacity of: Notary Public
4. bears the seal/stamp of: the State of Massachusetts
whose commission expires on: May 12, 2011

Certified

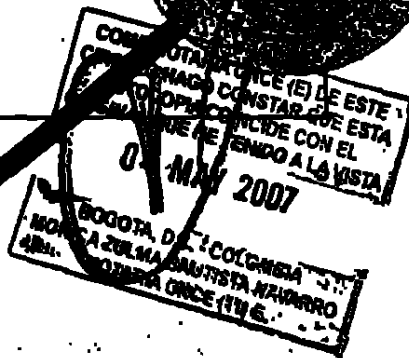
5. at: Boston, Massachusetts
6. the: 5 January, 2007
7. by: the Secretary of the Commonwealth
8. No.: 1197422
9. Seal/stamp: *Great Seal of the Commonwealth*

10. Signature:

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

prepared by S Foley



nnnn 7

Industria y Comercio

Robinson, Lora, Rodríguez & Novoa
Av. 82 No. 10 - 62 2da. Plant
Bogotá, Colombia
NT: 896.886.000-3
Tel: +57 1 634 1000
Fax: +57 1 370 8211
www.robsonlora.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

EPFX DELAWARE, INC.

domiciled in

**4 Maguire Road, Lexington, MA 02421
United States of America**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. E2 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellations; and the registration of Names of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringements, granting of licenses, with exceptions, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, defend, counsel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the **28** day of Dec. of 2006

Signature of the person having the Power

Andrew Uprichard
ANDREW UPRICHARD

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

EPFX DELAWARE, INC.

domiciliada en

**4 Maguire Road, Lexington, MA 02421,
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. E2 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, o sea jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, eslógans, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de Nombres de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba mencionados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, defender, counsel, recibir, renunciar, y ratificar los actos de quienes oficiaren.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de esta sociedad.

Done y firmado en

A los **03** días del mes de dic- de 2006

Firma de la persona que firma el Poder

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE ME TIENEN A LA VISTA
04 MAY 2007
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MORICA ZULMA BALISTITA NAVARRO
NOTARIA ONCE (11) E.

8

nnnnn

NOTARIAL CERTIFICATION

On this **28** day of **December**
2006, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Andrew Uprichard**

of legal age and domiciled in

**4 Maguire Road, LEXINGTON, MA
02421 United States of America**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

PRESIDENT

of the judicial person **EPIX DELAWARE, INC.**

4. That the judicial person **EPIX DELAWARE, INC.**

having its home office in

**4 Maguire Road, Lexington, MA 02421
United States of America**

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for each purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their date and their origin or source:

Certificates of Merger of Predix Pharmaceuticals Holdings, Inc. with and into Epix Delaware, Inc. and Certificate of Incorporation of Epix Delaware, Inc. dated 16 August 2006

Barbara A Murphy

Notary Public



CERTIFICACION NOTARIAL

A los **28** días del mes de **diciembre**
de 2006, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **Andrew Uprichard**

mayor y domiciliado en

**4 Maguire road, Lexington,
MA 02421 Estados Unidos de
América**

firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

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

Presidente

de la persona jurídica **EPIX DELAWARE, INC.**

4. Que la persona jurídica **EPIX DELAWARE, INC.**

con sede en

**4 Maguire Road, Lexington, MA 02421,
Estados Unidos de América**

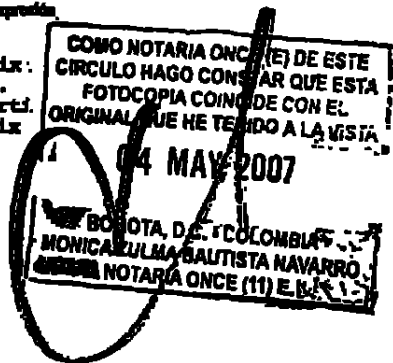
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que al acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que relaciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificado de Fusión de Predix Pharmaceuticals Holdings, Inc. y en Epix Delaware, Inc. y Certificado de Incorporación de Epix Delaware, Inc. de fecha 16 de agosto de 2006

El Notario Público



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 April 2006 (20.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/041985 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 495/04 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/4345 (2006.01) A61P 1/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

99788 Kfar Shmuel (IL); SHACHAM, Sharon (IL/IL); 29
Haglad Street, Alfay Menashe 44851 (IL).

(74) Agent: KAVANAUGH, Theresa, C.; Goodwin Procter
LLP, Exchange Place, 53 State Street, Boston, MA 02109
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2005/035935

(52) 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, LY, 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 (patent),
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 6 October 2005 (06.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10960,769 7 October 2004 (07.10.2004) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier application:
US 10960,769 (CIP)
Filed on 7 October 2004 (07.10.2004)

(54) 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, LV, 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, TO).

(71) Applicant (for all designated States except US): PRDIX
PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC. [US/US]; 4
Maguire Road, Lexington, MA 02421 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DHANOA, Dale,
S. [US/US]; 252 Albion Street, Unit 23, Wakefield, MA
01880 (US). BECKER, Oren [IL/IL]; Harmon 42 Street,
Suite 4, Mevasseret Zion (IL). NOIMAN, Silvia [IL/IL];
Kibbutz Harvoda 12A Street, Herzliya (IL). WU, Laurence
[US/US]; 20 Westgate Drive, Apt. 106, Woburn, MA 01801
(US). LOHERA, Mercedes [ES/US]; 39 Concord Cross-
ing, Concord, MA 01742 (US). MOHANTY, Pradyuman
[IN/US]; 50 Mill Street, Apt. #4, Woburn, MA 01801
(US). MARANTZ, Yael [IL/IL]; 14 Habarbur Street, POB
934, Kadima 60920 (IL). INBAL, Boaz [IL/IL]; POB 263,

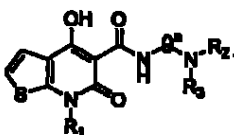
Published:

— 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:
6 July 2006

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: THIENOPYRIDINONE COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 5-HT₄ receptor agonists and partial agonists of the formula (I). Novel thienopyridinone compounds and synthesis and uses thereof for treating diseases mediated directly or indirectly by 5-HT₄ receptors, are disclosed. Such conditions include Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, and nonulcer dyspepsia. Methods of preparation and novel intermediates and pharmaceutical salts thereof are also included.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 April 2006 (20.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/041985 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 495/04 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01) A61P 1/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

[IN/US]: 50 Mill Street, Apt. #4, Woburn, MA 01801 (US). MARANTZ, Yael [IL/IL]; 14 Habarbar Street, POB 934, Kadima 60920 (IL). INBAL, Boaz [IL/IL]; POB 263, 99788 Kfar Shmuel (IL). SHACHAM, Sharon [IL/IL]; 29 Hagilad Street, Alfey Menashe 44851 (IL).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/035935

(74) Agent: ELRIFI, Iver, E.; Mintz, Levin, Cohn, Ferris, Glovsky, and Popeo, P., C., One Financial Center, Boston, MA 02111 (US).

(22) International Filing Date: 6 October 2005 (06.10.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, 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, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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 (patent), UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10/960,769 7 October 2004 (07.10.2004) 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, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, OW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 10/960,769 (CIP)
Filed on 7 October 2004 (07.10.2004)

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

(71) Applicant (for all designated States except US): FREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC. [US/US]; 4 Maguire Road, Lexington, MA 02421 (US).

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.

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): DHANOA, Dale, S. [US/US]; 252 Albion Street, Unit 23, Wakefield, MA 01880 (US). BECKER, Oren [IL/IL]; Hermon 42 Street, Suite 4, Mevasseret Zion (IL). NOIMAN, Silvia [IL/IL]; Kibush Haavoda 12A Street, Herzliya (IL). WU, Laurence [US/US]; 20 Westgate Drive, Apt. 106, Woburn, MA 01801 (US). LOBERA, Mercedes [ES/US]; 39 Concord Crossing, Concord, MA 01742 (US). MOHANTY, Pradyumna

(54) Title: THIENOPYRIDINONE COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT

(57) Abstract: The invention relates to 5-HT₄ receptor agonists and partial agonists. Novel thienopyridinone compounds and synthesis and uses thereof for treating diseases mediated directly or indirectly by 5-HT₄ receptors, are disclosed. Such conditions include Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, and nonulcer dyspepsia. Methods of preparation and novel intermediates and pharmaceutical salts thereof are also included.

WO 2006/041985 A2

THIENOPYRIDINONE COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT**FIELD OF THE INVENTION**

The invention generally relates to the field of serotonin (5-hydroxytryptamine, or 5-HT) receptor modulators, *e.g.*, 5-HT₄ agonists, partial agonists, inverse agonists and antagonists, and more particularly to new thienopyridinone compounds, the synthesis and use of these compounds and their pharmaceutical compositions, *e.g.*, in the treatment, modulation and/or prevention of physiological conditions associated with serotonin action, such as in treating Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease and nonulcer dyspepsia.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The serotonergic neural system of the brain has been shown to influence a variety of physiologic functions which manifest themselves in a variety of disorders such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, and respiratory depression.

5-HT receptor modulators *e.g.*, agonists, partial agonists, inverse agonists and antagonists, and/or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) such as fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline, lorazepam, imipramine, citalopram, and nortriptyline, may be used for the treatment of the above conditions, as well as for vasodilation, smooth muscle contraction, bronchoconstriction, brain disorders such as vascular disorders such as angina and migraine; and neuropathological disorders including Parkinson's disease and Alzheimer's disease. They also intervene in the regulation of the cerebral circulation and thus represent effective agents for controlling migraine. They are also suitable for the prophylaxis and control of the effects of occurrences of cerebral infarct (Apoplexia cerebri) such as stroke or cerebral ischemia. They are also suitable for the control of disorders of the intestinal tract which are characterized by disturbances of the serotonergic system and also

by disturbances of the carbohydrate metabolism. They are suitable for the treatment of gastrointestinal disorders including irritable bowel syndrome.

Tegaserod, an indazole carbazimidamide that acts as a 5-HT₄ agonist, has been approved for irritable bowel syndrome (Buchheit et al. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2331-2338; 8 Buchheit et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2326-2330).

The 5-HT₄ receptors represent a member of the family of receptors with seven transmembrane (7TM) domains coupled to a G-protein which is positively coupled to adenylate cyclase. The 5-HT₄ receptors are expressed in a wide variety of tissues, including the human brain and the rodent brain, the human, dog, pig and rodent gastro-intestinal tract, 10 and the pig and human heart. In the mammalian brain, the 5-HT₄ receptors contribute to dopamine secretion and regulate learning and long-term memory via the modification of acetylcholine release. In the peripheral tissues, the 5-HT₄ receptors have proven to regulate gastro-intestinal tract motility, intestinal electrolyte secretion, adrenal secretion of corticosteroids, bladder contraction and atrium contractility.

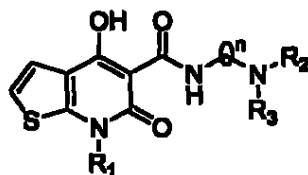
15 The 5-HT₄ receptors are involved in a wide variety of central and peripheral disorders, including cardiac arrhythmias and neurodegenerative disorders and more specifically Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric 20 emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, and respiratory depression.

The development of 5-HT₄ receptor modulators, e.g., agonists, partial agonists, inverse agonists and antagonists, may have therapeutic applications in the central nervous system for treating neuropsychiatric disorders associated with a dysfunction of the central 25 dopaminergic system, such as Parkinson's disease, or for treating amnesic deficiencies as presented in patients suffering from Alzheimer's disease. Such medicines might also be useful for treating peripheral disorders such as irritable bowel syndrome, gastroparesia, urinary incontinence and cardiac arrhythmias. Selective, high affinity, metabolically stable 5-HT₄ receptor modulators that possess good bioavailability, CNS penetration, and good 30 pharmacokinetic properties, e.g., *in vivo*, are desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the discovery of new compounds which are 5-HT₄ modulators, e.g., agonists, partial agonists, inverse agonists and antagonists, that can be used for treating, preventing or curing 5-HT-related conditions, such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, gastroparesia, urinary incontinence and cardiac arrhythmias.

In particular, it has been found that certain thienopyridinone compounds are effective 5-HT₄ receptor partial agonists and/or full agonists and act as antagonists and/or SSRIs. In an embodiment, such compounds include those having the formula

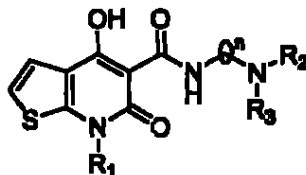


(I)

wherein

R₁ may be ethyl or isopropyl; and R₂ may be an optionally substituted alkyl group such as ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, methylcyclopropyl, isopropanol, phenylethyl; and pharmaceutically acceptable salts and/or esters thereof.

Compounds of the invention also include those having the formula



(II)

wherein

R₁ may be (C₁-C₆) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C₁-C₆) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (e.g., CF₃, CF₃-CH₂, CF₃-CF₂-); or a substituted or unsubstituted (CH₂)_p-aryl or (CH₂)_p-heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

R₂ may be an optionally substituted (C₁-C₆) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group. Suitable substituents on R₂ include

substituted or unsubstituted aryl; hydroxy; (C₁-C₆) substituted or unsubstituted carbocyclic rings; substituted or unsubstituted (C₁-C₆)alkylhydroxy, substituted or unsubstituted (C₁-C₆)alkylalkoxy, substituted or unsubstituted (C₁-C₆)alkylamino, substituted or unsubstituted (C₁-C₆)alkylaminoacyl, substituted or unsubstituted (C₁-C₆)alkylaminoaryl.

5 Suitable R₂ groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl.

Compounds of the invention may also be 5-HT receptor modulators, e.g., 5-HT₄ receptor agonists, partial agonists, inverse agonists and/or antagonists.

10 In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor agonists, e.g., 5-HT₄ receptor agonists.

In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor partial agonists, e.g., 5-HT₄ receptor partial agonists.

In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor inverse agonists, e.g., 5-HT₄ receptor inverse agonists.

15 In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor antagonists, e.g., 5-HT₄ receptor antagonists.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective to treat diseases such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, 20 nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, or respiratory depression, and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 Another aspect of the invention is a method for treating diseases such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric

15

emphysema, urinary disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, or respiratory depression in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

6 Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective to treat Alzheimer's Disease in a mammal suffering therefrom, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the invention is a method for treating Alzheimer's Disease in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a
10 compound according to Formulae I or II.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective for memory enhancement in a mammal in need thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the invention is a method for memory enhancement in a mammal
15 such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective in treating irritable bowel syndrome (IBS); and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 Another aspect of the invention is a method of treating irritable bowel syndrome (IBS) comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

Processes for preparing the compounds and novel intermediates are also included in the invention.

25 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The features and other details of the invention will now be more particularly described with reference to the accompanying drawings and pointed out in the claims. It will be understood that particular embodiments described herein are shown by way of illustration and

not as limitations of the invention. The principal features of this invention can be employed in various embodiments without departing from the scope of the invention. All parts and percentages are by weight unless otherwise specified.

Definitions

For convenience, certain terms used in the specification, examples, and appended claims are collected here.

"5-HT receptor modulator" or "5-HT modulator" includes compounds having effect at the 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ or 5-HT₇ receptors, including the subtypes of each receptor type, such as 5-HT_{1A, B, C, D, E or F}, 5-HT_{2A, B or C}, 5-HT_{4a, b, c, d or e}, and 5-HT_{3A or B}. 5-HT modulators may be agonists, partial agonists, inverse agonists, or antagonists.

"Treating", includes any effect, e.g., lessening, reducing, modulating, or eliminating, that results in the improvement of the condition, disease, disorder, etc.

"Alkyl" includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups (e.g., methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl), branched-chain alkyl groups (e.g., isopropyl, tert-butyl, isobutyl), cycloalkyl (e.g., alicyclic) groups (e.g., cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl), alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. "Alkyl" further includes alkyl groups which have oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbon atoms. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkyl has six or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C₁-C₆ for straight chain, C₃-C₆ for branched chain), and more preferably four or fewer. Likewise, preferred cycloalkyls have from three to eight carbon atoms in their ring structure, and more preferably have five or six carbons in the ring structure. "C₁-C₆" includes alkyl groups containing one to six carbon atoms.

The term "alkyl" also includes both "unsubstituted alkyls" and "substituted alkyls", the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,

alkylaminocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Cycloalkyls can be further substituted, *e.g.*, with the substituents described above. An "alkylaryl" or an "aralkyl" moiety is an alkyl substituted with an aryl (*e.g.*, phenylmethyl (benzyl)). "Alkyl" also includes the side chains of natural and unnatural amino acids.

"Aryl" includes groups with aromaticity, including 5- and 6-membered "unconjugated", or single-ring, aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, as well as "conjugated", or multicyclic, systems with at least one aromatic ring. Examples of aryl groups include benzene, phenyl, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, oxazole, isooxazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, and pyrimidine, and the like. Furthermore, the term "aryl" includes multicyclic aryl groups, *e.g.*, tricyclic, bicyclic, *e.g.*, naphthalene, benzoxazole, benzodioxazole, benzothiazole, benzoimidazole, benzothiophene, methylenedioxyphenyl, quinoline, isoquinoline, naphthridine, indole, benzofuran, purine, benzofuran, deazapurine, or indolizine. Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycles", "heterocycles", "heteroaryls" or "heteroaromatics". The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for example, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Aryl groups can also be

fused or bridged with alicyclic or heterocyclic rings which are not aromatic so as to form a multicyclic system (e.g., tetralin, methylenedioxyphenyl).

"Alkenyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but that contain at least one double bond. For example, the term "alkenyl" includes straight-chain alkenyl groups (e.g., ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl), branched-chain alkenyl groups, cycloalkenyl (e.g., alicyclic) groups (e.g., cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl), alkyl or alkenyl substituted cycloalkenyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkenyl groups. The term "alkenyl" further includes alkenyl groups which include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbons. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkenyl group has six or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C₂-C₆ for straight chain, C₃-C₆ for branched chain.) Likewise, cycloalkenyl groups may have from three to eight carbon atoms in their ring structure, and more preferably have five or six carbons in the ring structure. The term "C₂-C₆" includes alkenyl groups containing two to six carbon atoms.

The term "alkenyl" also includes both "unsubstituted alkenyls" and "substituted alkenyls", the latter of which refers to alkenyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more hydrocarbon backbone carbon atoms. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

"Alkynyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one triple bond. For

example, "alkynyl" includes straight-chain alkynyl groups (e.g., ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl), branched-chain alkynyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkynyl groups. The term "alkynyl" further includes alkynyl groups having oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbons. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkynyl group has six or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C₂-C₆ for straight chain, C₃-C₆ for branched chain). The term "C₂-C₆" includes alkynyl groups containing two to six carbon atoms.

The term "alkynyl" also includes both "unsubstituted alkynyls" and "substituted alkynyls", the latter of which refers to alkynyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more hydrocarbon backbone carbon atoms. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinato, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

Unless the number of carbons is otherwise specified, "lower alkyl" includes an alkyl group, as defined above, but having from one to ten, more preferably from one to six, carbon atoms in its backbone structure. "Lower alkenyl" and "lower alkynyl" have chain lengths of, for example, 2-5 carbon atoms.

"Acyl" includes compounds and moieties which contain the acyl radical (CH₃CO-) or a carbonyl group. "Substituted acyl" includes acyl groups where one or more of the hydrogen atoms are replaced by for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinato,

20

cyano, azido (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, 5 heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

"Acylamino" includes moieties wherein an acyl moiety is bonded to an amino group. For example, the term includes alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido groups.

"Alkoxyalkyl", "alkylaminoalkyl" and "thioalkoxyalkyl" include alkyl groups, as 10 described above, which further include oxygen, nitrogen or sulfur atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbon atoms, e.g., oxygen, nitrogen or sulfur atoms.

The term "alkoxy" includes substituted and unsubstituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, butoxy, and pentoxy groups. Examples of substituted alkoxy 15 groups include halogenated alkoxy groups. The alkoxy groups can be substituted with groups such as alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinato, cyano, amino (including 20 alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moieties. Examples of halogen substituted alkoxy groups include, but are not limited to, 25 fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, and trichloromethoxy.

The terms "heterocyclyl" or "heterocyclic group" include closed ring structures, e.g., 3- to 10-, or 4- to 7-membered rings, which include one or more heteroatoms. Heterocyclyl groups can be saturated or unsaturated and include pyrrolidine, oxolane, thiolane, piperidine, 30 piperazine, morpholine, lactones, lactams such as azetidinones and pyrrolidinones, sultams,

sultones, and the like. The heterocyclic ring can be substituted at one or more positions with such substituents as described above, as for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

10 The term "thiocarbonyl" or "thiocarboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to a sulfur atom.

 The term "ether" includes compounds or moieties which contain an oxygen bonded to two different carbon atoms or heteroatoms. For example, the term includes "alkoxyalkyl" which refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group covalently bonded to an oxygen atom
15 which is covalently bonded to another alkyl group.

 The term "ester" includes compounds and moieties which contain a carbon or a heteroatom bound to an oxygen atom which is bonded to the carbon of a carbonyl group. The term "ester" includes alkoxycarboxy groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, etc. The alkyl, alkenyl, or alkynyl
20 groups are as defined above.

 The term "thioether" includes compounds and moieties which contain a sulfur atom bonded to two different carbon or heteroatoms. Examples of thioethers include, but are not limited to alkthioalkyls, alkthioalkenyls, and alkthioalkynyls. The term "alkthioalkyls" include compounds with an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bonded to a sulfur atom which is
25 bonded to an alkyl group. Similarly, the term "alkthioalkenyls" and "alkthioalkynyls" refer to compounds or moieties wherein an alkyl, alkenyl, or alkynyl group is bonded to a sulfur atom which is covalently bonded to an alkynyl group.

 The term "hydroxy" or "hydroxyl" includes groups with an -OH or -O⁻.

22

The term "halogen" includes fluorine, bromine, chlorine, iodine, etc. The term "perhalogenated" generally refers to a moiety wherein all hydrogens are replaced by halogen atoms.

"Heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen.

5 Examples of heteroatoms include nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus.

It will be noted that the structure of some of the compounds of the invention includes asymmetric carbon atoms. It is to be understood accordingly that the isomers arising from such asymmetry (e.g., all enantiomers and diastereomers) are included within the scope of the invention, unless indicated otherwise. Such isomers can be obtained in substantially pure
10 form by classical separation techniques and by stereochemically controlled synthesis. Furthermore, the structures and other compounds and moieties discussed in this application also include all tautomers thereof. Alkenes can include either the E- or Z-geometry, where appropriate.

"Combination therapy" (or "co-therapy") includes the administration of a 5-HT
15 modulator of the invention and at least a second agent as part of a specific treatment regimen intended to provide the beneficial effect from the co-action of these therapeutic agents. The beneficial effect of the combination includes, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action resulting from the combination of therapeutic agents. Administration of these therapeutic agents in combination typically is carried out over a
20 defined time period (usually minutes, hours, days or weeks depending upon the combination selected). "Combination therapy" may, but generally is not, intended to encompass the administration of two or more of these therapeutic agents as part of separate monotherapy regimens that incidentally and arbitrarily result in the combinations of the present invention. "Combination therapy" is intended to embrace administration of these therapeutic agents in a
25 sequential manner, that is, wherein each therapeutic agent is administered at a different time, as well as administration of these therapeutic agents, or at least two of the therapeutic agents, in a substantially simultaneous manner. Substantially simultaneous administration can be accomplished, for example, by administering to the subject a single capsule having a fixed ratio of each therapeutic agent or in multiple, single capsules for each of the therapeutic
30 agents. Sequential or substantially simultaneous administration of each therapeutic agent can

be effected by any appropriate route including, but not limited to, oral routes, intravenous routes, intramuscular routes, and direct absorption through mucous membrane tissues. The therapeutic agents can be administered by the same route or by different routes. For example, a first therapeutic agent of the combination selected may be administered by intravenous injection while the other therapeutic agents of the combination may be administered orally. Alternatively, for example, all therapeutic agents may be administered orally or all therapeutic agents may be administered by intravenous injection. The sequence in which the therapeutic agents are administered is not narrowly critical. "Combination therapy" also can embrace the administration of the therapeutic agents as described above in further combination with other biologically active ingredients and non-drug therapies (e.g., surgery or radiation treatment.) Where the combination therapy further comprises a non-drug treatment, the non-drug treatment may be conducted at any suitable time so long as a beneficial effect from the co-action of the combination of the therapeutic agents and non-drug treatment is achieved. For example, in appropriate cases, the beneficial effect is still achieved when the non-drug treatment is temporally removed from the administration of the therapeutic agents, perhaps by days or even weeks.

An "anionic group," as used herein, refers to a group that is negatively charged at physiological pH. Preferred anionic groups include carboxylate, sulfate, sulfonate, sulfinate, sulfamate, tetrazolyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, or phosphorothioate or functional equivalents thereof. "Functional equivalents" of anionic groups are intended to include bioisosteres, e.g., bioisosteres of a carboxylate group. Bioisosteres encompass both classical bioisosteric equivalents and non-classical bioisosteric equivalents. Classical and non-classical bioisosteres are known in the art (see, e.g., Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp.19-23). A particularly preferred anionic group is a carboxylate.

The term "heterocyclic group" is intended to include closed ring structures in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example, nitrogen, or oxygen or sulfur. Heterocyclic groups can be saturated or unsaturated and heterocyclic groups such as pyrrole and furan can have aromatic character. They include fused ring structures such as quinoline and isoquinoline. Other examples of heterocyclic groups include

24

pyridine and purine. Heterocyclic groups can also be substituted at one or more constituent atoms with, for example, a halogen, a lower alkyl, a lower alkenyl, a lower alkoxy, a lower alkylthio, a lower alkylamino, a lower alkylcarboxyl, a nitro, a hydroxyl, -CF₃, -CN, or the like.

5 Compounds of the invention may generally be used in the treatment or prophylaxis of gastrointestinal disorders, cardiovascular disorders and CNS disorders. They are of potential interest in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS), in particular the diarrhea aspects of IBS, *i.e.*, these compounds block the ability of 5-HT to stimulate gut motility via activation of enteric neurons. In animal models of IBS, this can be conveniently measured as a
10 reduction of the rate of defecation. They are also of potential use in the treatment of urinary incontinence which is often associated with IBS. They may also be of potential use in other gastrointestinal disorders, such as those associated with upper gut motility, and as anti-emetics. In particular, they are of potential use in the treatment of the nausea and gastric symptoms of gastro-esophageal reflux disease and dyspepsia. Anti-emetic activity is
15 determined in known animal models of cytotoxic-agent/radiation induced emesis.

Specific cardiac 5-HT₄ receptor antagonists which prevent atrial fibrillation and other atrial arrhythmias associated with 5-HT, would also be expected to reduce occurrence of stroke (*see* A. J. Kaumann 1990, *Naumyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 342, 619-622, for appropriate animal test method).

20 The invention thus further provides a method of treatment of irritable bowel syndrome, gastro-esophageal reflux disease, dyspepsia, atrial arrhythmias, stroke and ischemic stroke, anxiety, migraine, Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, atrial fibrillation, gastritis,
25 gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and/or respiratory depression in mammals, such as humans, which comprises the administration of an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In particular, the method comprises treatment of IBS or atrial arrhythmias and stroke.

The compounds of the invention have a high affinity and specificity for 5-HT₄ serotonergic receptors. They are able to stimulate or inhibit, either at central or peripheral level, those effects mediated by the activation of this receptor subtype. Therefore, the compounds of the invention may be defined as novel agonists or partial agonists, antagonists or inverse agonists *in vitro* and *in vivo* of 5-HT₄ receptors. 5-HT₄ receptors belong to the family of serotonergic receptors and they are among those more recently discovered, pharmacologically characterized and cloned. After the first identification in discrete areas of guinea-pig CNS, the 5-HT₄ serotonergic receptors have been localized also in other districts, either central or peripheral (ileum, atrium, esophagus, colon, urinary bladder and adrenal glands) of different species, including humans. The presence of these receptors in different organs and tissues, make it possible that compounds able to block the effects of their hyperstimulation, may be advantageously used in the treatment and in the prophylaxis of different pathological situations.

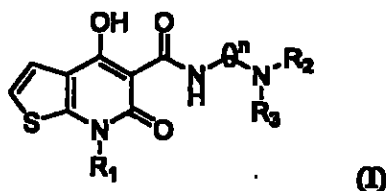
Thus, for example, since the stimulation of 5-HT₄ atrial cardiac receptors, besides causing inotropic and chronotropic positive effects, is responsible for arrhythmias observed in some experimental conditions, antagonists to these receptors may be used in the specific treatment of cardiac rhythm disorders, such as atrial fibrillation and other types of arrhythmias. In the gastro-intestinal tract, since the 5-HT₄ receptors mediate the prokinetic and secretory action of serotonin, it can be suggested the use of 5-HT₄ antagonists in the treatment of disorders connected to an altered intestinal motility or secretion such as IBS, more particularly in those forms of IBS combined to diarrheic states. The presence of 5-HT₄ receptors in the central-nervous system of either rat or humans may be limited to defined areas such as hippocampus, frontal cortex, basal ganglia and limbic structures. Compounds able to control an altered stimulation of the 5-HT₄ receptors in the CNS may therefore be used in the psychiatric and neurological fields such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, or respiratory depression. Moreover, since it has been

26

described that 5-HT₄ receptors partially mediate the effect of 5-HT in controlling ethanol intake, 5-HT₄ antagonists might be useful in the treatment of alcohol abuse. 5-HT₄ receptors are also involved in the control of other functions of the genitourinary and adrenal glands system, where they seem to mediate the release of steroidal hormones. Consequently, pathologies characterized by an altered secretion of hormones or urinary incontinence might be also treated with compounds able to block the 5-HT₄ receptors.

The present invention relates to the discovery of new compounds which are 5-HT modulators, *a.g.*, agonists, partial agonists, antagonists, and/or SSRIs, that can be used for treating, preventing or curing 5-HT-related conditions. In particular, it has been found that certain thienopyridinone compounds are effective 5-HT receptor modulators, more specifically 5-HT₄, 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptor modulators and/or SSRIs.

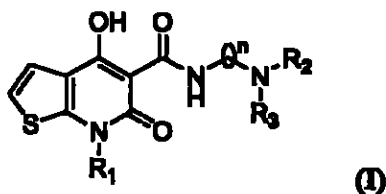
Compounds of the invention include those having the formula



wherein

R₁ may be ethyl or isopropyl; and R₂ may be an optionally substituted alkyl group such as ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, pentyl, methylcyclopropyl, isopropanol, phenylethyl; and pharmaceutically acceptable salts and/or esters thereof.

Compounds of the invention also include those having the formula



wherein

R₁ may be (C₁-C₄) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C₁-C₄) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched

27

or unbranched haloalkyl (e.g., CF_3 , $\text{CF}_3\text{-CH}_2$, $\text{CF}_3\text{-CF}_2$); or a substituted or unsubstituted $(\text{CH}_2)_p$ -aryl or $(\text{CH}_2)_p$ -heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

R_2 may be an optionally substituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group. Suitable substituents on R_2 include substituted or unsubstituted aryl; hydroxyl; ($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituted or unsubstituted carbocyclic rings; substituted or unsubstituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkylhydroxy, substituted or unsubstituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkylalkoxy, substituted or unsubstituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkylamino, substituted or unsubstituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkylaminoacyl, substituted or unsubstituted ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkylaminoaryl.

Suitable R_2 groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl.

Compounds of the invention may also be 5-HT receptor antagonists, e.g., 5-HT₄ receptor antagonists.

In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor partial agonists, e.g., 5-HT₄, 5-HT_{4a}, 5-HT_{4b} receptor partial agonists.

In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor agonists, e.g., 5-HT₄ receptor agonists.

In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor inverse agonists, e.g., 5-HT₄ receptor inverse agonists.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective to treat diseases of the central nervous system in a mammal suffering therefrom, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the invention is a method for treating diseases of the central nervous system in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective to treat Alzheimer's Disease in a mammal suffering therefrom, and a pharmaceutically acceptable carrier.

28

Another aspect of the invention is a method for treating Alzheimer's Disease in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective for memory enhancement in a mammal in need thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the invention is a method for memory enhancement in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective in treating irritable bowel syndrome (IBS); and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the invention is a method of treating irritable bowel syndrome (IBS) comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

Processes for preparing the compounds and novel intermediates are also included in the invention.

The compounds of the invention are valuable for treating a wide variety of clinical conditions which are characterized by serotonin excess or absence, e.g., serotonergic hypofunction or hyperfunction. Such conditions include schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophrenic disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders and psychotic disorders with delusions or hallucinations; gastrointestinal disorders like Crohn's disease, eating disorders, neuralgia, and addiction disorders; obsessive compulsive disorders, panic disorders, sexual dysfunctions caused by the central nervous system and disturbances in sleep and the absorption of food, alcoholism, pain, memory deficits, unipolar depression, dysthymia, bipolar depression, treatment-resistant depression, depression in the medically ill, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, eating disorders, social phobia, premenstrual dysphoric disorder, mood disorders, such as depression or more particularly depressive

disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders and dysthymic disorders, or bipolar disorders, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, *e.g.*, specific animal phobias, social phobias, stress disorders including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; delirium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; Parkinson's disease and other extrapyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delirium, withdrawal delirium, persisting dementia, psychotic disorders, mood disorders, anxiety disorders, sexual dysfunction and sleep disorders; epilepsy; Down's syndrome; demyelinating diseases such as MS and ALS and other neuropathological disorders such as peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage or cerebral edema.

Compounds of the invention may be used for the treatment of the above conditions, as well as for vasodilation, smooth muscle contraction, bronchoconstriction, brain disorders such as vascular disorders, *e.g.*, blood flow disorders caused by vasodilation and vasospastic diseases such as angina, vascular headache, migraine and Reynaud's disease; pulmonary hypertension and systemic hypertension; and neuropathological disorders including

30

Parkinson's disease and Alzheimer's disease; modulation of the cardiovascular system; prophylaxis and control of the effects of occurrences of cerebral infarct (Apoplexia cerebri) such as stroke or cerebral ischemia; and for the control of disorders of the intestinal tract which are characterized by disturbances of the serotonergic system and also by disturbances of the carbohydrate metabolism.

The compounds may also be useful in treating a variety of other conditions including stress-related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia and incontinence; and pain or nociception attributable to or associated with any of the foregoing conditions, especially pain transmission in migraine.

For treating certain conditions it may be desirable to employ the compounds of the invention in conjunction with another pharmacologically active agent. The compounds of the invention may be presented together with another therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack.

A further aspect of the invention comprises compounds of the invention in combination with a or another 5-HT antagonist and/or SSRI, e.g., a 5-HT₂ antagonist such as ondansetron, granisetron, tropisetron or zatisetron. Additionally, the compounds of the invention may be administered in combination with an anti-inflammatory corticosteroid, such as dexamethasone. Furthermore, the compounds of the invention may be administered in combination with a chemotherapeutic agent such as an alkylating agent, anti-metabolite, mitotic inhibitor or cytotoxic antibiotic, as described above. In general, the currently available dosage forms of the known therapeutic agents for use in such combinations will be suitable.

According to a further or alternative aspect, the invention provides compounds of the invention for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of physiological disorders associated with serotonin excess or absence, e.g., serotonergic hypofunction or hyperfunction.

The invention also provides methods for treating or preventing physiological disorders associated with serotonin excess or absence, *e.g.*, serotonergic hypofunction or hyperfunction, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of the invention or a composition comprising a compound of the invention.

For treating or preventing migraine, the compounds of the invention may be used in conjunction with other anti-migraine agents, such as ergotamines or 5-HT₁ agonists, especially sumatriptan or rizatriptan. Likewise, for treating behavioral hyperalgesia, the compounds of the invention may be used in conjunction with an antagonist of N-methyl D-aspartate (NMDA), such as dizocilpine.

The compounds of the invention and the other pharmacologically active agent may be administered to a patient simultaneously, sequentially or in combination. It will be appreciated that when using a combination of the invention, the compound of the invention and the other pharmacologically active agent may be in the same pharmaceutically acceptable carrier and therefore administered simultaneously. They may be in separate pharmaceutical carriers such as conventional oral dosage forms which are taken simultaneously. The term "combination" further refers to the case where the compounds are provided in separate dosage forms and are administered sequentially.

The compounds of the invention may be administered to patients (animals and humans) in need of such treatment in dosages that will provide optimal pharmaceutical efficacy. It will be appreciated that the dose required for use in any particular application will vary from patient to patient, not only with the particular compound or composition selected, but also with the route of administration, the nature of the condition being treated, the age and condition of the patient, concurrent medication or special diets then being followed by the patient, and other factors which those skilled in the art will recognize, with the appropriate dosage ultimately being at the discretion of the attendant physician.

In the treatment of a condition associated with a serotonin excess or absence, *e.g.*, serotonergic hypofunction or hyperfunction, an appropriate dosage level will generally be about 0.001 to 50 mg per kg patient body weight per day, which may be administered in single or multiple doses. Preferably, the dosage level will be about 0.01 to about 25 mg/kg

per day, more preferably about 0.05 to about 10 mg/kg per day. For example, in the treatment or prevention of a disorder of the central nervous system, a suitable dosage level is about 0.001 to 10 mg/kg per day, preferably about 0.005 to 5 mg/kg per day, and especially about 0.01 to 1 mg/kg per day. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times
5 per day, preferably once or twice per day.

It will be appreciated that the amount of the compound of the invention required for use in any treatment will vary not only with the particular compounds or composition selected but also with the route of administration, the nature of the condition being treated, and the age and condition of the patient, and will ultimately be at the discretion of the attendant
10 physician.

The compositions and combination therapies of the invention may be administered in combination with a variety of pharmaceutical excipients, including stabilizing agents, carriers and/or encapsulation formulations as described herein.

Aqueous compositions of the present invention comprise an effective amount of the
15 peptides of the invention, dissolved or dispersed in a pharmaceutically acceptable carrier or aqueous medium.

"Pharmaceutically or pharmacologically acceptable" include molecular entities and compositions that do not produce an adverse, allergic or other untoward reaction when administered to an animal, or a human, as appropriate. "Pharmaceutically acceptable carrier"
20 includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents and the like. The use of such media and agents for pharmaceutical active substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic compositions is contemplated. Supplementary active ingredients can also be
25 incorporated into the compositions.

For human administration, preparations should meet sterility, pyrogenicity, general safety and purity standards as required by FDA Office of Biologics standards.

The compositions and combination therapies of the invention will then generally be formulated for parenteral administration, e.g., formulated for injection via the intravenous,

intramuscular, subcutaneous, intralesional, or even intraperitoneal routes. The preparation of an aqueous composition that contains a composition of the invention or an active component or ingredient will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure.

Typically, such compositions can be prepared as injectables, either as liquid solutions or suspensions; solid forms suitable for using to prepare solutions or suspensions upon the addition of a liquid prior to injection can also be prepared; and the preparations can also be emulsified.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions; formulations including sesame oil, peanut oil or aqueous propylene glycol; and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms, such as bacteria and fungi.

Solutions of active compounds as free base or pharmacologically acceptable salts can be prepared in water suitably mixed with a surfactant, such as hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, and mixtures thereof and in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

Therapeutic or pharmacological compositions of the present invention will generally comprise an effective amount of the component(s) of the combination therapy, dissolved or dispersed in a pharmaceutically acceptable medium. Pharmaceutically acceptable media or carriers include any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents and the like. The use of such media and agents for pharmaceutical active substances is well known in the art. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the therapeutic compositions of the present invention.

The preparation of pharmaceutical or pharmacological compositions will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure. Typically, such compositions may be prepared as injectables, either as liquid solutions or suspensions; solid forms suitable for

39

solution in, or suspension in, liquid prior to injection; as tablets or other solids for oral administration; as time release capsules; or in any other form currently used, including cremes, lotions, mouthwashes, inhalants and the like.

Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compounds in the required amount in the appropriate solvent with various of the other ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the various sterilized active ingredients into a sterile vehicle which contains the basic dispersion medium and the required other ingredients from those enumerated above. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum-drying and freeze-drying techniques which yield a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from a previously sterile-filtered solution thereof.

The preparation of more, or highly, concentrated solutions for intramuscular injection is also contemplated. In this regard, the use of DMSO as solvent is preferred as this will result in extremely rapid penetration, delivering high concentrations of the active compound(s) or agent(s) to a small area.

The use of sterile formulations, such as saline-based washes, by surgeons, physicians or health care workers to cleanse a particular area in the operating field may also be particularly useful. Therapeutic formulations in accordance with the present invention may also be reconstituted in the form of mouthwashes, or in conjunction with antifungal reagents. Inhalant forms are also envisioned. The therapeutic formulations of the invention may also be prepared in forms suitable for topical administration, such as in cremes and lotions.

Suitable preservatives for use in such a solution include benzalkonium chloride, benzethonium chloride, chlorobutanol, thimerosal and the like. Suitable buffers include boric acid, sodium and potassium bicarbonate, sodium and potassium borates, sodium and potassium carbonate, sodium acetate, sodium biphosphate and the like, in amounts sufficient to maintain the pH at between about pH 6 and pH 8, and preferably, between about pH 7 and pH 7.5. Suitable tonicity agents are dextran 40, dextran 70, dextrose, glycerin, potassium chloride, propylene glycol, sodium chloride, and the like, such that the sodium chloride equivalent of the ophthalmic solution is in the range 0.9 plus or minus 0.2%. Suitable

antioxidants and stabilizers include sodium bisulfite, sodium metabisulfite, sodium thiosulfite, thiourea and the like. Suitable wetting and clarifying agents include polysorbate 80, polysorbate 20, poloxamer 282 and tyloxapol. Suitable viscosity-increasing agents include dextran 40, dextran 70, gelatin, glycerin, hydroxyethylcellulose, hydroxymethylpropylcellulose, lanolin, methylcellulose, petrolatum, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose and the like.

Upon formulation, therapeutics will be administered in a manner compatible with the dosage formulation, and in such amount as is pharmacologically effective. The formulations are easily administered in a variety of dosage forms, such as the type of injectable solutions described above, but drug release capsules and the like can also be employed.

In this context, the quantity of active ingredient and volume of composition to be administered depends on the host animal to be treated. Precise amounts of active compound required for administration depend on the judgment of the practitioner and are peculiar to each individual.

A minimal volume of a composition required to disperse the active compounds is typically utilized. Suitable regimes for administration are also variable, but would be typified by initially administering the compound and monitoring the results and then giving further controlled doses at further intervals. For example, for parenteral administration, a suitably buffered, and if necessary, isotonic aqueous solution would be prepared and used for intravenous, intramuscular, subcutaneous or even intraperitoneal administration. One dosage could be dissolved in 1 ml of isotonic NaCl solution and either added to 1000 ml of hypodermolysis fluid or injected at the proposed site of infusion, (see for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences* 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580).

In certain embodiments, active compounds may be administered orally. This is contemplated for agents which are generally resistant, or have been rendered resistant, to proteolysis by digestive enzymes. Such compounds are contemplated to include chemically designed or modified agents; dextrorotatory peptides; and peptide and liposomal formulations in time release capsules to avoid peptidase and lipase degradation.

36

Pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts and which are formed with inorganic acids such as, for example, hydrochloric, hydrobromic, boric, phosphoric, sulfuric acids or phosphoric acids, or such organic acids as acetic, oxalic, tartaric, maleic, fumaric, citric, succinic, mesylic, mandelic, succinic, benzoic, ascorbic, methanesulphonic, α -keto glutaric, α -glycerophosphoric, glucose-1-phosphoric acids and the like. Salts formed with the free carboxyl groups can also be derived from inorganic bases such as, for example, sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, or ferric hydroxides, and such organic bases as isopropylamine, trimethylamine, histidine, procaine and the like. Other examples of pharmaceutically acceptable salts include quaternary derivatives of the compounds of formula (I) such as the compounds quaternized by compounds R_x-T wherein R_x is C_{1-6} alkyl, phenyl- C_{1-6} alkyl or C_{5-7} cycloalkyl, and T is a radical corresponding to an anion of an acid. Suitable examples of R_x include methyl, ethyl and n- and iso-propyl; and benzyl and phenethyl. Suitable examples of T include halide, e.g., chloride, bromide or iodide. Yet other examples of pharmaceutically acceptable salts also include internal salts such as N-oxides.

The carrier can also be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, and liquid polyethylene glycol, and the like), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersion and by the use of surfactants. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and the like. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions can be brought about by the use in the compositions of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compounds in the required amount in the appropriate solvent with various of the other ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the various sterilized active ingredients into a sterile vehicle which contains the basic dispersion medium and the required other ingredients from those enumerated above. In

37

the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum-drying and freeze drying techniques which yield a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from a previously sterile-filtered solution thereof.

5 The preparation of more, or highly, concentrated solutions for direct injection is also contemplated, where the use of DMSO as solvent is envisioned to result in extremely rapid penetration, delivering high concentrations of the active agents to a small area.

Upon formulation, solutions will be administered in a manner compatible with the dosage formulation and in such amount as is therapeutically effective. The formulations are
10 easily administered in a variety of dosage forms, such as the type of injectable solutions described above, but drug release capsules and the like can also be employed.

For parenteral administration in an aqueous solution, for example, the solution should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous,
15 intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. In this connection, sterile aqueous media which can be employed will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure.

In addition to the compounds formulated for parenteral administration, such as intravenous or intramuscular injection, other pharmaceutically acceptable forms include, e.g.,
20 tablets or other solids for oral administration; liposomal formulations; time-release capsules; and any other form currently used, including cremes.

Additional formulations suitable for other modes of administration include suppositories. For suppositories, traditional binders and carriers may include, for example, polyalkylene glycols or triglycerides; such suppositories may be formed from mixtures
25 containing the active ingredient in the range of 0.5% to 10%, preferably 1%-2%.

Oral formulations include such normally employed excipients as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharine, cellulose, magnesium carbonate and the like. These compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, sustained release formulations or powders.

In certain defined embodiments, oral pharmaceutical compositions will comprise an inert diluent or assimilable edible carrier, or they may be enclosed in hard or soft shell gelatin capsule, or they may be compressed into tablets, or they may be incorporated directly with the food of the diet. For oral therapeutic administration, the active compounds may be
5 incorporated with excipients and used in the form of ingestible tablets, buccal tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, and the like. Such compositions and preparations should contain at least 0.1% of active compound. The percentage of the compositions and preparations may, of course, be varied and may conveniently be between about 2 to about 75% of the weight of the unit, or preferably between 25-60%. The amount
10 of active compounds in such therapeutically useful compositions is such that a suitable dosage will be obtained.

The tablets, troches, pills, capsules and the like may also contain the following: a binder, as gum tragacanth, acacia, cornstarch, or gelatin; excipients, such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent, such as corn starch, potato starch, alginic acid and the like;
15 a lubricant, such as magnesium stearate; and a sweetening agent, such as sucrose, lactose or saccharin may be added or a flavoring agent, such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets, pills, or capsules
20 may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain the active compounds sucrose as a sweetening agent methyl and propylparabens as preservatives, a dye and flavoring, such as cherry or orange flavor.

The pharmaceutical compositions of this invention may be used in the form of a pharmaceutical preparation, for example, in solid, semisolid or liquid form, which contains
25 one or more of the compound of the invention, as an active ingredient, in admixture with an organic or inorganic carrier or excipient suitable for external, enteral or parenteral applications. The active ingredient may be compounded, for example, with the usual non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers for tablets, pellets, capsules, suppositories, solutions, emulsions, suspensions, and any other form suitable for use. The carriers which
30 can be used are water, glucose, lactose, gum acacia, gelatin, mannitol, starch paste,

39

magnesium trisilicate, talc, corn starch, keratin, colloidal silica, potato starch, urea and other carriers suitable for use in manufacturing preparations, in solid, semisolid, or liquid form, and in addition auxiliary, stabilizing, thickening and coloring agents and perfumes may be used. The active object compound is included in the pharmaceutical composition in an amount
5 sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of the disease.

For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier, e.g., conventional tableting ingredients such as corn starch, lactose, sucrose, sorbitol, talc, stearic acid, magnesium stearate, dicalcium phosphate or gums, and other pharmaceutical diluents, e.g., water, to form a solid preformulation
10 composition containing a homogeneous mixture of a compound of the invention, or a non-toxic pharmaceutically acceptable salt thereof. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation
15 composition is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from 0.1 to about 500 mg of the active ingredient of the invention. The tablets or pills of the novel composition can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over
20 the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol and cellulose acetate.

25 The liquid forms in which the compositions of the invention may be incorporated for administration orally or by injection include aqueous solution, suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and emulsions with acceptable oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, or with a solubilizing or emulsifying agent suitable for intravenous use, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable dispersing or
30 suspending agents for aqueous suspensions include synthetic and natural gums such as

tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone or gelatin.

Compositions for inhalation or insufflation include solutions and suspensions in pharmaceutically acceptable, aqueous or organic solvents, or mixtures thereof, and powders.

- 5 The liquid or solid compositions may contain suitable pharmaceutically acceptable excipients as set out above. Preferably the compositions are administered by the oral or nasal respiratory route for local or systemic effect. Compositions in preferably sterile pharmaceutically acceptable solvents may be nebulized by use of inert gases. Nebulized solutions may be
10 breathed directly from the nebulizing device or the nebulizing device may be attached to a face mask, tent or intermittent positive pressure breathing machine. Solution, suspension or powder compositions may be administered, preferably orally or nasally, from devices which deliver the formulation in an appropriate manner.

- For treating clinical conditions and diseases noted above, the compound of this invention may be administered orally, topically, parenterally, by inhalation spray or rectally in
15 dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques.

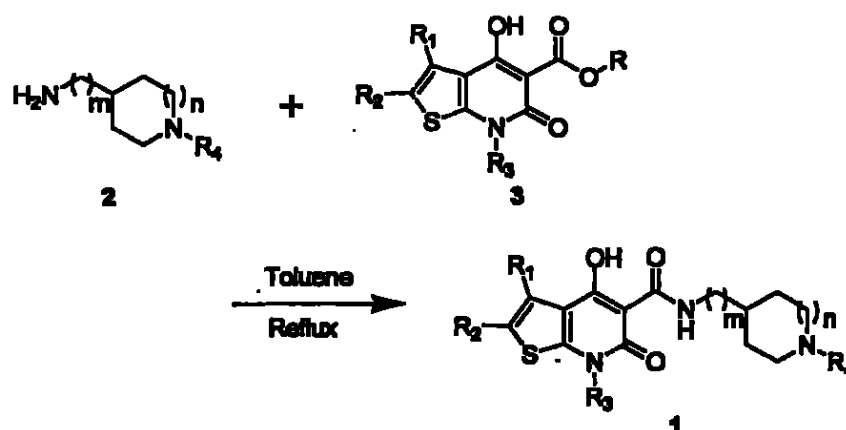
- Methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the following synthetic schemes and example(s). The following schemes, examples and biological data are
20 given for the purpose of illustrating the invention, but not for limiting the scope or spirit of the invention.

SYNTHESIS OF NOVEL THIENOPYRIDONE COMPOUNDS

Novel thienopyridinone compounds according to the present invention were synthesized as shown below.

- 25 Novel thienopyridinone compounds of the general structure 1 may be synthesized by the coupling reaction between the amine 2 and the ester 3 as shown below in Scheme 1.

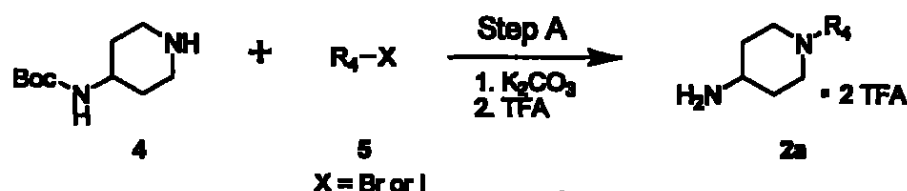
41

Scheme 1

- 5 More specifically, the compounds disclosed herein (where $m = 0$ and $n = 1$) were synthesized following the reaction sequences illustrated in Schemes 2 and 3. In Step A, *N*-alkylation of *N*-Boc-4-aminopiperidine (4) with alkyl halide (R_4X , $\text{X} = \text{Br}$ or I) and potassium carbonate in DMF followed by treatment with trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane afforded the R_4 -substituted 4-aminopiperidine bis-TFA salts 2a. In general structure 1, R_1 and R_2 may include H; R_3 may include ethyl or isopropyl, as well as Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu. R_4 may include Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, CH_2 -cyclopropyl, *n*-Bu, *i*-Bu, *s*-Bu, *n*-pentyl, benzyl, phenethyl, *N*-3-hydroxypropyl, *N*-4-hydroxybutyl, *N*-2-hydroxypropyl, or *N*-5-hydroxypentyl.

Scheme 2

15

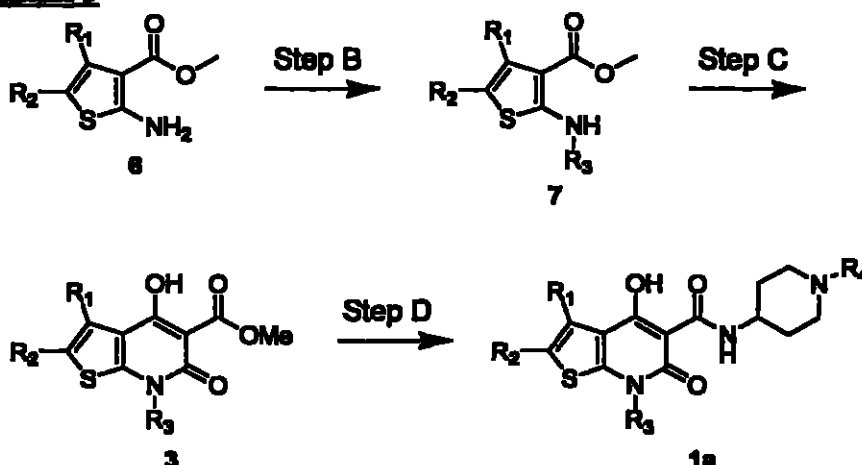


- In Step B, reductive alkylation of substituted or unsubstituted 2-aminothiophene-3-carboxylate (6) with an aldehyde, a ketone or a dimethoxy ketal yielded the alkylated product 7. In Step C, 7 was converted to the ester intermediate 3 in a two-step sequence: amide formation with ethyl 3-chloro-3-oxopropionate and triethylamine followed by intramolecular condensation reaction in the presence of sodium methoxide. In Step D, the ester 3, upon

42

heating at reflux in xylene, reacted with 2a in the presence of diisopropylethylamine afforded 1a.

Scheme 3



Step B: Aldehyde, ketone or dimethyl ketal, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂, TFA, AcOH; Step C: ClC(=O)CH₂CO₂Et, Et₃N, CH₂Cl₂, then NaOMe, MeOH; Step D: 2a, I-Pr₂NEt, xylene, reflux

EXPERIMENTAL

EXAMPLE 1

6,7-Dihydro- *N*-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride salt

Step A: Preparation of 1-ethylpiperidin-4-amine

Ethyl iodide (0.18 mL, 2.3 mmol) was added to a suspension of *N*-Boc-4-aminopiperidine (0.5 g, 2.5 mmol) and potassium carbonate (0.69 g, 4.6 mmol) in DMF (10 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and extracted with ether; the extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield an off-white solid (0.53 g). This solid was treated with trifluoroacetic acid (5 mL) in dichloromethane (10 mL) for 2 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure; the residue was co-evaporated with hexane to remove excess trifluoroacetic acid to give the title compound as a light brown oil.

Step B: Preparation of methyl 2-(isopropylamino)thiophene-3-carboxylate

To a solution of methyl 2-aminothiophene-3-carboxylate (1.76 kg, 11.2 mol) in glacial acetic acid (1.34 kg, 22.3 mol) and dichloromethane (8 L) were added trifluoroacetic acid (17.8 g, 156 mmol), 2,2-dimethoxypropane (6.83 kg, 65.6 mmol) and sodium triacetoxymethylborohydride (3.9 kg, 18.4 mol). The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature, quenched with saturated aqueous potassium carbonate solution (13.5 L) over 3 h and diluted with water (21 L). The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 6 kg). The combined extracts were washed with aqueous sodium chloride solution (10 kg) and concentrated under reduced pressure to afford a dark black-red liquid (2.4 kg). This residue was purified on a 15-kg silica gel flash chromatography column eluted with 3% ethyl acetate-heptane to afford the title compound as a slightly yellow liquid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (d, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 1.30 (d, 6 H).

Step C: Preparation of methyl 6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno-[2,3-b]pyridine-5-carboxylate

To a solution of methyl 2-(isopropylamino)thiophene-3-carboxylate (3.50 g, 17.6 mmol) in dichloromethane (50 mL) at 0°C were added triethylamine (5.33 g, 52.8 mmol) followed by ethyl 3-chloro-3-oxopropionate (3.96 g, 26.3 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 2 h, concentrated and dissolved in ethyl acetate. This solution was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford a dark red oily residue (3.50 g). To a solution of this residue in methanol (40 mL) at room temperature were added freshly cut pieces of sodium metal (0.77 g, 33.5 mmol) in portions so as to allow for a gentle reflux. After the addition was complete, the reaction mixture was heated at reflux for 18 h, cooled to room temperature and concentrated. The residue was dissolved in water, the resulting solution was washed with dichloromethane, acidified with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residual solid was recrystallized from ether to afford the title compound as an off-white solid (1.92 g, 41% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.84 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.83 (br, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.63 (d, 6 H).

Step D: Preparation of 6,7-dihydro-*N*-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

A solution of methyl 6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxylate (0.22 g, 0.82 mmol), 1-ethylpiperidin-4-amine (0.44 g, 1.24 mmol) and diisopropylethylamine (0.35 mL, 2.48 mmol) in xylene (3 mL) was heated at 120 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, washed with water and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography eluted with 3% methanol-dichloromethane to give the title compound (0.20 g, 67% yield) as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.34 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.01 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.63 (d, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.12 (d, 2 H), 1.81 (q, 2 H), 1.62 (d, 6 H), 1.18 (t, 3 H); MS: *m/e* 364 (M+H⁺).

EXAMPLE 2

6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-*N*-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by propyl iodide in Step A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.30 (br s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.00 (br, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.60-1.50 (m, 10 H), 1.60 (d, 6 H), 0.98 (t, 3 H); MS: *m/e* 378 (M+H⁺).

EXAMPLE 3

N-(1-Butylpiperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by butyl iodide in Step A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.25 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.35 (dd, 2 H), 2.17 (t, 2 H), 2.02 (d, 2 H), 1.73-1.61 (m, 7 H), 1.49 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H); MS: *m/e* 392 (M+H⁺).

EXAMPLE 4

6,7-Dihydro-4-hydroxy-*N*-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

45

The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by 3-iodopropan-1-ol in Step A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.27 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.98 (br, 1 H), 3.82 (t, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.04 (d, 2 H), 1.76-1.62 (m, 10 H); MS: *m/e* 394 (M+H⁺).

EXAMPLE 5

N-(1-(Cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by cyclopropylmethyl bromide in Step A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.50 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.10 (br, 1 H), 3.91-3.80 (m, 1 H), 2.98-2.30 (m, 4 H), 2.20 (d, 2 H), 1.83-1.52 (m, 4 H), 1.60 (d, 6 H), 0.84-0.80 (m, 1 H), 0.60-0.30 (m, 2 H), 0.20 (m, 2 H); MS: *m/e* 390 (M+H⁺).

EXAMPLE 6

6,7-Dihydro-4-hydroxy-*N*-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by isobutyl iodide in Step A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.27 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.00 (br, 1 H), 2.93 (d, 2 H), 2.60-1.50 (m, 8 H), 1.60 (d, 6 H), 1.24 (m, 1 H), 0.90 (d, 6 H); MS: *m/e* 392 (M+H⁺).

EXAMPLE 7

6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-*N*-(1-phenethylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by phenethyl bromide in Step A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.28 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 6.94 (d, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 2.93 (d, 2 H), 2.82 (dd, 2 H), 2.63 (dd, 2 H), 2.29 (t, 2 H), 2.05 (d, 2 H), 1.76-1.62 (m, 8 H); MS: *m/e* 440 (M+H⁺).

46

EXAMPLE 8

6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-pentylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by pentyl iodide in Step A.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.23 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.19-1.93 (m, 4 H), 1.72-1.60 (m, 8 H), 1.53-1.43 (m, 2 H), 1.36-1.22 (m, 4 H), 0.89 (t, 3 H); MS: *m/e* 406 (M+H⁺).

EXAMPLE 9

6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-6-oxo-N-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced with propyl iodide in Step A and that 2,2-dimethoxypropane was replaced with acetaldehyde without the use of trifluoroacetic acid in Step B.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.20 (t, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.89 (t, 3 H); MS: *m/e* 364 (M+H⁺).

EXAMPLE 10

6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-N-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

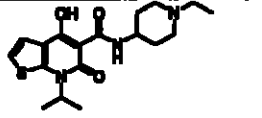
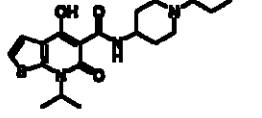
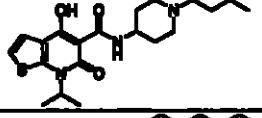
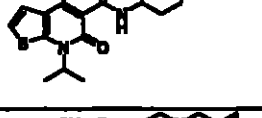
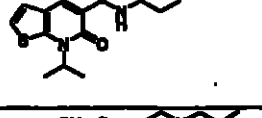
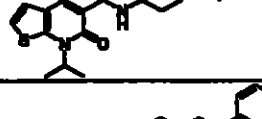
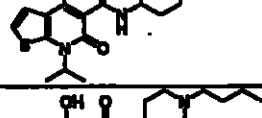
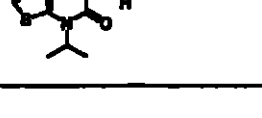
The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced with 3-iodopropan-1-ol in Step A and that 2,2-dimethoxypropane was replaced with acetaldehyde without the use of trifluoroacetic acid in Step B.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.72-1.62 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H); MS: *m/e* 380 (M+H⁺).

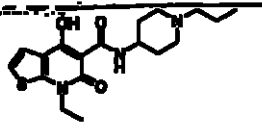
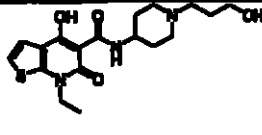
Biological Activity Of Thienopyridinone Derivatives

Compounds of the invention synthesized above and their binding affinity to 5-HT₄ receptors was determined. The biological activity of the novel thienopyridinone derivatives is shown in Table 1.

Table 1: Biological Activity of novel thienopyridinone derivatives in 5-HT₄ receptor assay

Example	Chemical Structure	Chemical Name	K _i vs 5-HT ₄
1		6,7-Dihydro- <i>N</i> -(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3- <i>b</i>]pyridine-5-carboxamide	81 nM
2		6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo- <i>N</i> -(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3- <i>b</i>]pyridine-5-carboxamide	33 nM
3		<i>N</i> -(1-Butylpiperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3- <i>b</i>]pyridine-5-carboxamide	47 nM
4		6,7-Dihydro-4-hydroxy- <i>N</i> -(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3- <i>b</i>]pyridine-5-carboxamide	31 nM
5		<i>N</i> -(1-(Cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3- <i>b</i>]pyridine-5-carboxamide	62 nM
6		6,7-Dihydro-4-hydroxy- <i>N</i> -(1-isobutylpiperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3- <i>b</i>]pyridine-5-carboxamide	220 nM
7		6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo- <i>N</i> -(1-phenethylpiperidin-4-yl)thieno[2,3- <i>b</i>]pyridine-5-carboxamide	100 nM
8		6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo- <i>N</i> -(1-pentylpiperidin-4-yl)thieno[2,3- <i>b</i>]pyridine-5-carboxamide	47 nM

48

9		6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-6-oxo-N-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	31 nM
10		6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-N-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	100 nM

These novel compounds accordingly are expected to be useful as active and selective 5-HT₄ receptor modulators, *e.g.*, in the treatment of a wide variety of clinical conditions including Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, respiratory depression, which are characterized by serotonin excess or absence, *e.g.*, serotonergic hypofunction or hyperfunction.

EQUIVALENTS

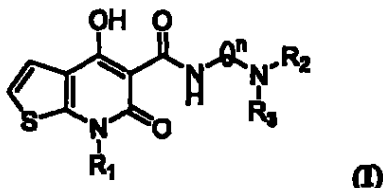
Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, numerous equivalents to the specific procedures described herein. Such equivalents are considered to be within the scope of the invention and are covered by the following claims. Various substitutions, alterations, and modifications may be made to the invention without departing from the spirit and scope of the invention as defined by the claims. Other aspects, advantages, and modifications are within the scope of the invention. The contents of all references, issued patents, and published patent applications cited throughout this application are hereby incorporated by reference. The appropriate components, processes, and methods of those patents, applications and other documents may be selected for the invention and embodiments thereof.

4A

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound having the formula



wherein

- R₁ is ethyl or isopropyl; and
 - R₂ is an optionally substituted alkyl group selected from the group consisting of ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, methylcyclopropyl, isopropanol, phenylethyl;
 - and pharmaceutically acceptable salts and/or esters thereof.
2. The compound of claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable salt is selected from the group consisting of hydrochloride, maleate, citrate, fumarate, succinate, tartarate, mesylate, sodium, potassium, magnesium, and calcium salts.
3. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor antagonist.
4. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor agonist.
5. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor partial agonist.
6. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT_{4a} receptor partial agonist.
7. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT_{4a} receptor partial agonist.
8. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT_{4a} receptor agonist.
9. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT_{4a} receptor agonist.
10. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor inverse agonist.

50

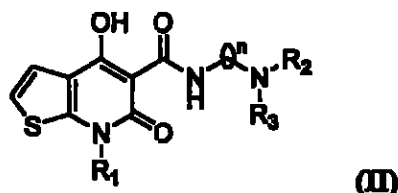
11. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat a CNS or peripheral nervous system disorder.

12. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.

13. A method of treating a CNS or peripheral nervous system disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

14. The method of claim 13, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.

15. A method of treating a CNS or peripheral nervous system disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



wherein

51

■ R_1 is a (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C_1-C_6) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (e.g., CF_3 , CF_3-CH_2 , CF_3-CF_2-); or a substituted or unsubstituted $(CH_2)_p$ -aryl or $(CH_2)_p$ -heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

■ R_2 is an optionally substituted (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

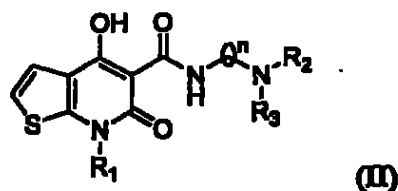
in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

16. The method of claim 13, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.

17. The method of claim 15, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.

18. A method of treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said irritable bowel syndrome.

19. A method of treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



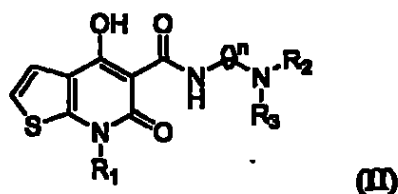
wherein

- R₁ is a (C₁-C₆) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C₁-C₆) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (*e.g.*, CF₃, CF₃-CH₂, CF₃-CF₂-); or a substituted or unsubstituted (CH₂)_p-aryl or (CH₂)_p-heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and
- R₂ is an optionally substituted (C₁-C₆) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

20. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said Alzheimer's disease.

21. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



wherein

- R₁ is a (C₁-C₆) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C₁-C₆) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (*e.g.*, CF₃, CF₃-CH₂, CF₃-CF₂-); or a substituted or unsubstituted (CH₂)_p-aryl or (CH₂)_p-heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

53

- R_2 is an optionally substituted (C_1 - C_6) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

22. 6,7-dihydro-*N*-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
23. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-*N*-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
24. *N*-(1-Butylpiperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
25. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-*N*-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
26. *N*-(1-(Cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
27. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-*N*-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
28. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-*N*-(1-phenethylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
29. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-*N*-(1-pentylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
30. 6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-6-oxo-*N*-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
31. 6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-*N*-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-6-oxo-thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

COMPUESTOS DE TIENOPIRIDINONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO**CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se relaciona en general con el campo de moduladores del receptor (5-hidroxitriptamina, o 5-HT) de serotonina, por ejemplo, agonistas de 5-HT₄, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas, y más particularmente a nuevos compuestos de tienopiridinona, la síntesis y el uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en el tratamiento, modulación y/o prevención de condiciones fisiológicas asociadas con la acción de la serotonina, tales como en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, náuseas, emesis, vómito, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico y dispepsia no ulcerosa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El sistema neural serotoninérgico del cerebro se ha mostrado que tiene una influencia en una variedad de funciones fisiológicas que se manifiestan ellas mismas en una variedad de trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos

de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, y depresión respiratoria.

Los moduladores del receptor 5-HT por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas, y/o los inhibidores de la retoma de serotonina (SSRI) tales como fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, lorazepam, imipramina, citalopram, y nortriptilina, se pueden utilizar para el tratamiento de las anteriores condiciones, lo mismo que para vasodilación, contracción del músculo liso, broncoconstricción, trastornos cerebrales tales como trastornos vasculares tales como angina y migraña; y trastornos neuropatológicos que incluyen la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Ellos también interfieren en la regulación de la circulación cerebral y por lo tanto representan agentes efectivos para controlar la migraña. Ellos también son adecuados para la profilaxis y control de los efectos de ocurrencias del infarto cerebral (Apoplexia cerebri) tal como el infarto o isquemia cerebral. Ellos también son adecuados para el control de trastornos del tracto intestinal que se caracteriza por disturbios del sistema serotoninérgico y también por disturbios del metabolismo de carbohidratos. Ellos son adecuados para el tratamiento de trastornos gastrointestinales que incluyen el síndrome del intestino irritable.

Tegaserod, una carbazimidamida de indazol que actúa como agonista del 5-HT₄, ha sido aprobada para el síndrome del intestino irritable (Buchheit et al. *J Med. Chem.* 1995, 38, 2331-2338; Buchheit et. al., *J Med. Chem.* 1995, 38, 2326-2330).

. 000006 56

Los receptores de 5-HT₄ representan un miembro de la familia de receptores con siete dominios de transmembrana (7TM) acoplados a una proteína G que está acoplada positivamente al adenilato ciclasa. Los receptores de 5-HT₄ se expresan en una amplia variedad de tejidos, incluyendo el cerebro humano y el cerebro de los roedores, el tracto gastrointestinal del humano, el perro, el cerdo y el roedor, y el corazón del cerdo y el humano. En el cerebro de los mamíferos, los receptores 5-HT₄ contribuyen a la secreción de dopamina y regulan el aprendizaje y la memoria a largo plazo mediante la modificación de la liberación de acetil colina. En los tejidos periféricos, los receptores de 5-HT₄ han probado que regulan la motilidad del tracto gastrointestinal, la secreción de electrolito intestinal, la secreción adrenal de corticosteroides la contracción de la vejiga y la contractibilidad del atrio.

Los receptores 5-HT₄ están involucrados en una amplia variedad de trastornos centrales y periféricos, incluyendo arritmias cardíacas, y trastornos neurodegenerativos y más específicamente la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, y depresión respiratoria.

.. ~~nnn57~~ 57

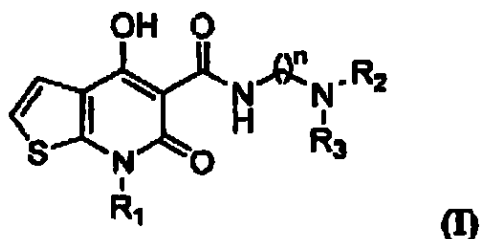
El desarrollo de moduladores del receptor de 5-HT₄, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas, pueden tener aplicaciones terapéuticas en el sistema nervioso central para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos asociados con una disfunción del sistema dopaminérgico central, tal como enfermedad de Parkinson, o para tratar deficiencias amnésicas como la que se presenta en pacientes que sufren de la enfermedad de Alzheimer. Tales medicinas pueden también ser útiles para tratar trastornos periféricos tales como síndrome del intestino irritable, gastroparesia, incontinencia urinaria y arritmias cardíacas. Moduladores del receptor 5-HT₄ selectivos de alta afinidad y estables metabólicamente que poseen buena biodisponibilidad, penetración SNC y buenas propiedades farmacocinéticas, por ejemplo, *in vivo*, son deseables.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el descubrimiento de nuevos compuestos que son moduladores del 5-HT₄, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas, que pueden ser usados para tratar, prevenir o curar condiciones relacionadas con 5-HT, tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, gastroparesia, incontinencia urinaria y arritmias cardíacas.

En particular, se ha encontrado que ciertos compuestos de tienopiridinona son efectivos como agonistas parciales y/o

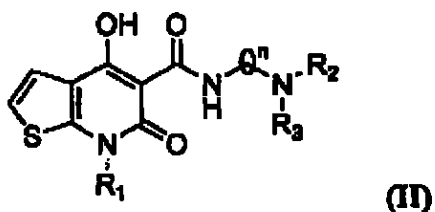
agonistas completos del receptor 5-HT₄ y actúan como antagonistas y/o SSRIs. En una modalidad, tales compuestos incluyen aquellos que tienen la fórmula



en donde

R₁ puede ser etilo o isopropilo; y R₂ puede ser un grupo alquilo opcionalmente sustituido tal como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, metilciclopropilo, isopropanol, feniletilo; y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de estos.

Los compuestos de la invención también incluyen aquellos que tienen la fórmula



en donde

R₁ puede ser alquilo o alquenilo (C₁-C₈) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C₁-C₈) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado (por

ejemplo, CF_3 , $\text{CF}_3\text{-CH}_2$, $\text{CF}_3\text{-CF}_2$ -); o un anillo $(\text{CH}_2)_p$ -arilo o $(\text{CH}_2)_p$ -heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y

R_2 puede ser un grupo alquilo, alqueno, alquino, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquilacilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para R_2 incluyen arilo sustituido o no sustituido; hidroxi; anillos carbocíclicos ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituidos o no sustituidos; alquilhidroxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido, alquilalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido, alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido, alquilaminoacilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido, alquilaminoarilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido. Los grupos R_2 adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo.

Los compuestos de la invención también pueden ser moduladores del receptor de 5-HT, por ejemplo, agonistas del receptor de 5-HT₄, agonistas parciales, agonistas inversos y/o antagonistas.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas del receptor de 5-HT, por ejemplo, agonistas del receptor de 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas parciales del receptor de 5-HT, por ejemplo, agonistas parciales del receptor 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas inversos del receptor de 5-HT, por ejemplo, agonistas inversos del receptor 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser antagonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT₄.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II efectivo para tratar enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, o depresión respiratoria, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación,

. . . nnnn/

61

disfunción eréctil, o depresión respiratoria en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II efectiva para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero que sufre de ella, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II efectivo para el mejoramiento de la memoria en un mamífero que lo necesita, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para el mejoramiento de la memoria en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las

Fórmulas I o II efectiva para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS); y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II.

Procesos para preparar los compuestos e intermedios novedosos también son incluidos en la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los rasgos y otros detalles de la invención serán ahora descritos más particularmente con referencia a los dibujos adjuntos y resaltados en las reivindicaciones. Se entenderá que modalidades particulares descritas aquí son mostradas como ejemplos de ilustración y no como limitaciones de la invención. Los principales rasgos de esta invención pueden ser empleados en diversas modalidades sin salirse del alcance de la invención. Todas las partes y porcentajes se dan en peso a menos que se especifique de manera diferente.

Definiciones

Para conveniencia, ciertos términos usados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se resumen aquí.

63

"Modulador de receptor de 5-HT" o "modulador de 5-HT" incluye compuestos que tienen efecto en receptores de 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ o 5-HT₇, incluyendo los subtipos de cada tipo de receptor, tales como 5-HT_{1A}, B, C, D, E o F; 5-HT_{2A}, B o C; 5-HT_{4A}, B, C, D o E; y 5-HT_{5A} o B. Los moduladores 5-HT pueden ser agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos, o antagonistas.

"Tratar", incluye cualquier efecto, o ejemplo, disminuir, reducir, modular, o eliminar que resulta en el mejoramiento de la condición, enfermedad, trastorno, etc.

"Alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena recta (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo), grupos alquilo de cadena ramificada (por ejemplo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo), grupos cicloalquilo (por ejemplo, alicíclico) (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo, y grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo. "Alquilo" incluye adicionalmente grupos alquilo que tiene átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más átomos de carbono en la estructura de hidrocarburos. En ciertas modalidades, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, para cadena recta C₁-C₆, para cadena ramificada C₃-C₆), y más preferiblemente cuatro o menos. Similarmente, los cicloalquilos preferidos entre a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo y más preferiblemente tienen entre cinco a

nnn 3/2 64

seis carbonos en la estructura de anillo. "C₁-C₆" incluye grupos alquilo que contienen uno a seis átomos de carbono.

El término "alquilo" también incluye tanto "alquilos no sustituidos" y "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a apartes de alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más de los carbonos de la estructura de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquil amino, dialquil amino, arilamino, diarilamino, y alquil arilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil arilo, o una porción aromática o hetero aromática. Los cicloalquilos pueden adicionalmente ser sustituidos, por ejemplo, son los sustituyentes descritos anteriormente. Un "alquilarilo" o un "Aralquilo5" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo fenil metil (bencilo)). "alquilo" también incluye las cadenas laterales de aminoácidos naturales y no naturales.

"Arilo" incluye grupos con aromaticidad, que incluyen grupos aromáticos de un solo anillo o "no conjugados" de 5 a 6 miembros que pueden incluir entre 0 a 4 heteroátomos, lo mismo que

sistemas "conjugados", o multicíclicos con por lo menos un anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilenodioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Aquellos grupos arilo que tiene hetero átomos en estructura del anillo pueden también ser llamados como "arilo hetero ciclos", "heterociclos", "heteroarilos", o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede ser sustituido en uno o más de las posiciones de anillo con tales sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquil amino, dialquil amino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también pueden ser fusionados o

... nnnsg 66

en puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos de modo que se forma un sistema multicíclico (por ejemplo tetralina, metilentioxifenilo).

"Alquenilo" incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y con posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contiene por lo menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena recta (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, exenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos ciclo alquenilo (por ejemplo, alicíclicos) (por ejemplo ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquenilo" incluye adicionalmente grupos alquenilo que incluyen oxígeno, nitrógeno, azufre o átomos de fósforo que reemplazan uno o más carbonos de la estructura del hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena recta o cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, dos a seis carbonos para cadena recta, tres a seis carbonos para cadena ramificada). Similarmente, grupos cicloalquenilo pueden tener entre tres a ocho de átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tener cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El término "dos a seis carbonos" incluye grupos alquenilo que contienen dos a seis átomos de carbono.

.. n n n n n / 6x

El término "alquenilo" también incluye tanto "alquenilos no sustituidos" y "alquenilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a apartes de alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más de los átomos de carbono de la estructura de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquil aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxil, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometil, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

"Alquinilo" incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y con posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contiene por lo menos un enlace triple. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, nonidilo, decinilo), grupos alquinilo de cadena ramificada, y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquinilo" incluye adicionalmente grupos alquinilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más de los

~~nnns~~

68

carbonos de la estructura de hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo dos a seis átomos de carbono para la cadena recta, tres a seis átomos de carbono para la cadena ramificada). El término "dos a seis átomos de carbono" incluye grupos alquinilo que contienen entre dos a seis átomos de carbono.

El término "alquinilo" también incluye tanto "alquínilos no sustituidos" y "alquínilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a partes de alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más de los átomos de carbono en la estructura del hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se

~~nnns~~

69

definió anteriormente, pero que tiene entre uno a diez, más preferiblemente entre uno a seis átomos de carbono en su estructura principal. "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, dos a cinco átomos de carbón.

"Acilo" incluye compuestos y partes que contienen el radical acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. "acilo sustituido" incluye grupos acilos en donde uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

"Acilamino" incluye partes en donde la parte acilo está ligada a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y grupos ureido.

... nnn70 70

"Alcoxialquilo", "alquilamino alquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, como se describieron anteriormente, que incluyen adicionalmente átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre que reemplazan uno o más átomos de carbono en la estructura del hidrocarburo, por ejemplo, átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alquénilo y alquínilo sustituidos o no sustituidos covalentemente ligados a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos con grupos tales como alquénilo, alquínilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye estructuras de anillos cerrados, por ejemplo, anillos con tres a diez o cuatro a siete miembros, que incluye uno o más heteroátomos. Los grupos heterociclilo pueden ser saturados o no saturados e incluir pirrolidina, oxalano, tiolano, piperidina, pipericina, morfolina, lactosas, lactamas tales como acetirionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede ser sustituido en una o más posiciones con tales sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y partes que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de azufre.

El término "éter" incluye compuestos o partes que contienen un oxígeno ligado a dos átomos de carbono diferentes o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo" que

se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo ligado covalentemente a un átomo de oxígeno que está ligado covalentemente a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye compuestos y partes que contienen un carbono o un heteroátomo ligado a un átomo de oxígeno que está ligado al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxi carboxi tales como metoxycarbonilo etoxycarbonilo propoxycarbonilo butoxycarbonilo pentoxycarbonilo etc. Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo son según se definió anteriormente.

El término "tioéter" incluye compuestos y partes que contienen un átomo de azufre ligado a dos carbonos diferentes o heteroátomos. Ejemplos de tioéteres, incluyen pero no se limitan a, altioalquilos, altioalquenilos, y altioalquinilos. El término "altioalquilo" incluye compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo ligado a un átomo de azufre que está ligado a un grupo alquilo. Similarmente, el término "altioalquenilo" y "altioalquinilo" se refiere a compuestos o partes en donde un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está ligado a un átomo de azufre que está ligado covalentemente a un grupo alquinilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH o -O⁻.

El término "halógeno" incluye fluor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una

parte en donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

"Heteroátomos" incluye átomos de cualquier elemento diferentes a carbono o hidrógeno. Ejemplos de heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

Podrá notarse que la estructura de algunos de los compuestos de la invención incluye átomos de carbono asimétricos. Esto debe entenderse de acuerdo con que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros, y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Tales isómeros pueden ser obtenidos en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásica y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y partes discutidos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los alquenos pueden incluir sea la geometría E o la Z, según sea apropiado.

"Terapia de combinación" (o "coterapia") incluye la administración de un modulador de 5-HT de la invención y por lo menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico propuesto para suministrar el efecto benéfico de la coacción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, coacción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de los agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación típicamente se lleva a cabo durante

un periodo de tiempo definido (usualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada. "Terapia de combinación" puede, pero generalmente no, involucrar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separada que incidentalmente y arbitrariamente resultan en las combinaciones de la presente invención. "Terapia de combinación" tiene el propósito de involucrar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, estos es, en donde cada agente terapéutico es administrado en tiempos diferentes, lo mismo que administración de estos agentes terapéuticos, o por lo menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. Administración sustancialmente simultánea puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante administrar al sujeto una cápsula única que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en cápsulas separadas múltiples para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada uno de los agentes terapéuticos puede ser efectuada por cualquier vía apropiada incluyendo, pero sin limitarse a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y por absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden ser administrados por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede ser administrado mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden ser administrados oralmente. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden ser administrados oralmente o todos los agentes terapéuticos pueden

ser administrados mediante inyección intravenosa. La secuencia en la cual los agentes terapéuticos son administrados no es estrechamente crítica. "Terapia de combinación" también puede involucrar la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias sin droga (por ejemplo, cirugía o tratamiento por radiación.) en donde la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento sin droga, el tratamiento sin droga puede ser conducido en cualquier momento siempre que un efecto benéfico de la coacción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento sin droga se logre. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto benéfico se logra todavía cuando el tratamiento sin droga es removido temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o aún semanas.

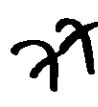
Un "grupo aniónico", como se usa aquí, se refiere a un grupo que está cargado negativamente a un ph fisiológico. Los grupos aniónicos preferidos incluyen carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfinato, sulfamato, tetrazolilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, o fosforotioato o equivalentes funcionales de ellos. "Equivalentes funcionales" de grupos aniónicos tienen el propósito de incluir los bioisoésteres, por ejemplo, bioisoésteres de un grupo carboxilato. Los bioisoésteres involucran tanto equivalentes bioisoestéricos y equivalentes bioisoestéricos no clásicos. Los bioisoésteres clásicos y no clásicos son conocidos en la técnica (por ejemplo, ver Silverman, R.B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,

no 76 76

Academic Press, Inc.: San Diego, California, 1992, pp. 19-23). Un grupo aniónico particularmente preferido es un carboxilato.

El término "grupo heterocíclico" tiene el propósito de incluir estructuras de anillos cerrados en las cuales uno o más de los átomos en el anillo es un elemento diferente a carbono, por ejemplo, nitrógeno, u oxígeno o azufre. Los grupos heterocíclicos pueden ser saturados o no saturados y grupos heterocíclicos tales como pirrol y furano pueden tener carácter aromático. Estos incluyen estructuras de anillos fusionados, tales como quinolina e isoquinolina. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piridina y purina. Los grupos heterocíclicos también pueden ser sustituidos en uno o más átomos constituyentes con, por ejemplo, un halógeno, un alquilo inferior, un alqueno inferior, un alcoxi inferior, un alquiltio inferior, un alquilamino inferior, un alquilcarboxilo inferior, un nitro, un hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, o similares.

Los compuestos de la invención pueden ser usados generalmente en el tratamiento o profilaxis de trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares y trastornos del SNC. Estos son de interés potencial en el tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS), en particular los aspectos de diarrea del IBS, es decir, estos compuestos bloquean la habilidad de 5-HT para estimular la motilidad del intestino mediante la activación de neuronas entéricas. En modelos animales del IBS; este puede ser medido convenientemente como una reducción en la tasa de defecación. También son de uso potencial en el tratamiento de la incontinencia urinaria que está asociada

frecuentemente con el IBS. Estos también pueden ser ~~de~~^{no de} uso  potencial en otros trastornos gastrointestinales, tales como aquellos asociados con la motilidad del intestino superior. Y como antieméticos. En particular, ellos son de uso potencial en el tratamiento de las náuseas y los síntomas gástricos de la enfermedad del reflujo gastroesofágico y la dispepsia. La actividad antiemética está determinada en modelos animales conocidos de emesis inducida por agente citotóxico/ radiación.

Los antagonistas del receptor 5-HT₄ cardíaco específico que impiden la fibrilación atrial y otras arritmias atriales asociadas con el 5-HT, se esperaría que reduzcan la ocurrencia de infarto. (Ver A.J. Kaumman 1990, *Naumyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 342, 619-622, para el método de ensayo en animales apropiado).

La invención así suministra adicionalmente un método de tratamiento del síndrome de intestino irritable, la enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia, arritmias atriales, infarto de ataque isquémico, ansiedad, migraña, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad Parkinson, náusea, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria. Fibrilación atrial, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de la alimentación trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil y/o depresión respiratoria en mamíferos, tales como humanos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal

28

farmacéuticamente aceptable de ella. En particular el método comprende tratar el IBS o las arritmias atriales e infartos.

Los compuestos de la invención tienen una alta afinidad y especificidad para los receptores serotoninérgicos de 5-HT₄. Estos son capaces de estimular o inhibir, sea a nivel central o periférico, aquellos efectos mediados por la activación de este subtipo de receptor. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden estar definidos como agonistas o agonistas parciales, antagonistas o agonistas inversos novedosos in Vitro e in Vivo de los receptores 5-HT₄. Los receptores de 5-HT₄ pertenecen a la familia de los receptores serotoninérgicos y ellos están entre aquellos más recientemente descubiertos, caracterizados farmacológicamente y clonados. Después de la primera identificación en áreas discretas del SNC de marranitos de guinea, los receptores serotoninérgicos de 5-HT₄ han sido localizados también en otros distritos sea central o periférico (íleo, atrio, esófago, colon, vejiga urinaria y glándulas adrenales) de diferentes especies, incluyendo humanos. La presencia de estos receptores en los diferentes órganos y tejidos, hace posible que los compuestos sean capaces de bloquear los efectos de su hiperestimulación, lo que puede ser usado ventajosamente en el tratamiento y en la profilaxis de diferentes situaciones patológicas.

Así, por ejemplo, ya que la estimulación de los receptores cardiacos atriales de 5-HT₄, aparte de causar efectos positivos inotrópicos y cronotrópicos, es responsable de las arritmias observadas en algunas condiciones experimentales, los

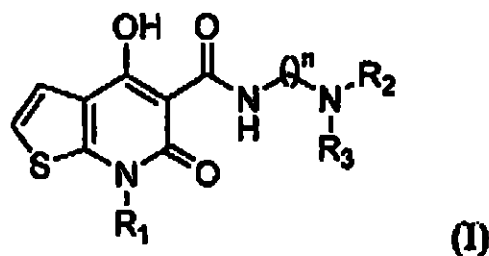
antagonistas de estos receptores pueden ser usados en el tratamiento específico de trastornos del ritmo cardiaco, tales como la fibrilación atrial y otros tipos de arritmias. En el tracto gastrointestinal, ya que los receptores 5-HT₄ median la procinética y la acción secretoria de serotonina, puede sugerir el uso de antagonistas de 5-HT₄ en el tratamiento de trastornos conectados con una motilidad intestinal alterada o secreción intestinal alterada tal como la IBS, más particularmente en aquellas formas de IBS combinadas con estados diarreicos. La presencia de los receptores de 5-HT₄ en el sistema nervioso central de ratas o de humanos puede estar limitada para definir áreas tales como el hipocampus, la corteza frontal, el ganglio basal, y las estructuras límbicas. Los compuestos capaces de controlar una estimulación alterada de los receptores 5-HT₄ en el SNC pueden por lo tanto ser usados en los campos psiquiátrico y neurológico tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome de intestino irritable, enfermedad de parkinson, síndrome de intestino irritable, náuseas, emesis, vómito, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis,, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, o depresión respiratoria. Más aún, ya que ha sido descrito que en los receptores de 5-HT₄ median parcialmente el efecto del 5-HT en el control de la toma de etanol, los antagonistas de 5-HT₄ puede ser útiles en el tratamiento del abuso de alcohol. Los receptores de 5-HT₄ también están involucrados en el control de otras funciones del sistema de

nono 80

glándulas genitourinarias y adrenales, en donde ellas parecen mediar la liberación de hormonas esteroideas. Consecuentemente, las patologías caracterizadas por una secreción alterada de hormonas o de incontinencia urinaria pueden también ser tratadas con los compuestos capaces de bloquear a los receptores 5-HT₄.

La presente invención se relaciona con el descubrimiento de nuevos compuestos que son moduladores del 5-HT, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, antagonistas y/o SSRI, que pueden ser usados para tratar, prevenir o curar condiciones relacionadas con el 5-HT. En particular se ha encontrado que ciertos compuestos de tienopiridinona son moduladores del receptor 5-HT efectivos, más específicamente moduladores de los receptores 5-HT₄, 5-HT_{4a} y 5-HT_{4e} y/o SSRI.

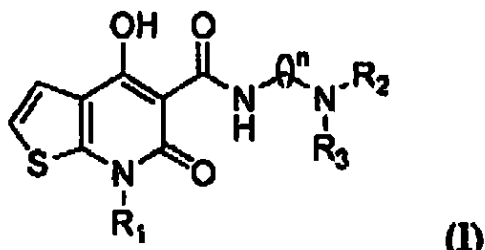
Los compuestos de la invención incluyen aquellos que tienen la fórmula.



En donde

R₁ puede ser etilo o isopropilo; y R₂ pueden ser grupos alquilo opcionalmente sustituidos tales como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, metilciclopropilo, isopropanol, feniletilo; y sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención también incluyen aquellos que tienen la fórmula.



En donde

R_1 puede ser alquilo o alquenilo (C_1-C_8) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C_1-C_8) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado (por ejemplo, CF_3 , CF_3-CH_2 , CF_3-CF_2-); o un anillo $(CH_2)_p$ -arilo o $(CH_2)_p$ -heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y

R_2 puede ser un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquilacilo (C_1-C_6), ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para R_2 incluyen arilo sustituido o no sustituido; hidroxilo; anillos carbocíclicos (C_1-C_6) sustituidos o no sustituidos; alquilhidroxi (C_1-C_6) sustituido o no sustituido, alquilalcoxi (C_1-C_6) sustituido o no sustituido, alquilamino (C_1-C_6) sustituido o no sustituido, alquilaminoacilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido, alquilaminoarilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido.

Grupos R_2 adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo.

. * nnnn ~~92~~ 82

Los compuestos de la invención también pueden ser antagonistas del receptor de 5-HT, por ejemplo antagonistas del receptor 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas parciales del receptor 5-HT, por ejemplo, agonistas parciales del receptor 5-HT₄, 5-HT_{4a}, 5-HT_{4e}.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, agonistas del receptor 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas inversos del receptor 5-HT, por ejemplo, agonistas inversos del receptor 5-HT₄.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II efectiva para tratar enfermedades del sistema nervioso central en un mamífero que sufre de esto, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar enfermedades del sistema nervioso central en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las

fórmulas I o II efectiva para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero que la sufre, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II efectiva para el mejoramiento de la memoria en un mamífero que lo requiere, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para el mejoramiento de la memoria en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II efectiva para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS); y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS); que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II.

nnn/84

Procesos para preparar los compuestos y los intermedios novedosos también están incluidos en la invención.

Los compuestos de la invención son importantes para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones clínicas que están caracterizadas por el exceso o la ausencia de serotonina, por ejemplo, hipofunción o hiperfunción serotoninérgica. Tales condiciones incluyen la esquizofrenia u otros trastornos sicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofrénicos, trastornos esquizoafectivos, trastornos delusionales, trastornos breves sicóticos, trastornos breves sicóticos, trastornos sicóticos compartidos y trastornos sicóticos con delusión o alucinaciones; trastornos gastrointestinales como la enfermedad de Chron, trastornos al alimentarse, neuralgia, y trastornos de adicción; trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de pánico, disfunciones sexuales causadas por el sistema nervioso central y perturbaciones del sueño y la absorción del alimento, alcoholismo, dolor, déficit de memoria, depresión unipolar, distimia, depresión bipolar, depresión resistente al tratamiento, depresión en enfermedad médica, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos en la alimentación, fobia social, trastornos disfóricos premenstruales, trastornos en la disposición de ánimo, tales como depresión y más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos episódicos únicos o recurrentes mayores y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar uno, trastorno bipolar dos y trastorno ciclo químico; trastornos de la ansiedad, tales como trastorno altámico con o sin agorafobia, la

no no

85

agorafobia sin la historia de trastorno del pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, fobias sociales, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés post traumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; delirio, demencia, y amnesia y otros trastornos cognitivos o neuro degenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la demencia del tipo Alzheimer, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, debido a la enfermedad del SIDA, trauma en la cabeza. Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, o debido a múltiples etiologías; la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento extra piramidal tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, Parkinsonismo inducido por neuroleptico, síndrome neuroleptico maligno, distonia aguda por neuroleptico inducida, acatigia aguda inducida por neuroleptico, disquinesia tardía inducida por neuroleptico y tremor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancias que surgen del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias similares a anfetamina) cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelantes de aerosol, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, dichos trastornos relacionados con sustancias incluyen la dependencia y abuso, la intoxicación, el retiro, el delirio de intoxicación, el delirio de retiro, la demencia persistente, trastornos psicóticos, trastornos en el ánimo, trastornos de ansiedad, disfunción sexual y trastornos del sueño; epilepsia; síndrome de Down, enfermedades demielinantes tales como MS y ALS y otros trastornos neuropatológicos tales como neuropatía periférica, por ejemplo

. nnnn 86

neuropatía diabética o inducida por quimioterapia, y neuralgia post terapéutica, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debido a daño cerebro vascular agudo o crónico tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral.

Los compuestos de la invención pueden ser usados para el tratamiento de las anteriores condiciones, lo mismo que para vaso dilatación, contracción del músculo liso, bronco constricción, trastornos del cerebro tales como trastornos vasculares, por ejemplo, trastornos en el flujo sanguíneo causado por la vaso dilatación o las enfermedades vaso espásticas tales como angina, dolor de cabeza vascular, migraña y la enfermedad de Reynaud; hipertensión pulmonar e hipertensión sistémica; y trastornos neuropatológicos que incluyen la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer; la modulación del sistema cardiovascular; profilaxis y control de los efectos de ocurrencias de infarto cerebral (Apoplexia cerebri) tales como infarto o isquemia cerebral; y para el control de trastornos del tracto intestinal que son caracterizados por perturbaciones en el sistema serotoninérgico y también por perturbaciones en el metabolismo de carbohidratos.

Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de otras condiciones incluyendo trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofias del reflejo simpático tal como síndrome de hombro/ mano; trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia detrusora de vejiga e incontinencia; dolor y nocicepción

atribuible a o asociada con cualquiera de las anteriores condiciones, especialmente de la transmisión del dolor en la migraña.

Para tratar ciertas condiciones puede ser deseado emplear los compuestos de la invención en conjunto con otros agentes farmacológicamente activos. Los compuestos de la invención pueden ser presentados junto con otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial. Tales preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en la forma de empaque gemelos.

Un aspecto adicional de la invención comprende compuestos de la invención en combinación con uno u otro antagonista de 5-HT y/o SSRI, por ejemplo, un antagonista de 5-HT₃ tal como ondansetrón, granisetron, tropisetron, o satisetron. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con un corticosteroide antiinflamatorio, tal como la dexametasona. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con un agente quimioterapéutico tal como un agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico o antibiótico citotóxico, como se describió anteriormente. En general, las formas de dosificación usualmente disponibles de los agentes terapéuticos conocidos para uso en combinación serán adecuadas.

De acuerdo con un aspecto adicional o alternativo, la invención suministra compuestos de la invención para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de

trastornos fisiológicos asociados con el exceso o la ausencia de serotonina, por ejemplo, hipofunción o hiperfunción serotoninérgica.

La invención también suministra métodos para tratar o prevenir trastornos fisiológicos asociados con el exceso o la ausencia de serotonina, por ejemplo, hipofunción o hiperfunción serotoninérgica, dichos métodos comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una composición que comprende un compuesto de la invención.

Para tratar o prevenir la migraña, los compuestos de la invención pueden ser usados en conjunto con otros agentes anti migraña, tales como ergotaminas o 5-HT₁, especialmente sumatriptan o rizatriptan. Similarmente, para tratar hiperalgesia de comportamiento, los compuestos de la invención pueden ser usados en conjunto con un antagonista del d-aspartato de n-metilo (NMDA), tal como dizocilpina.

Los compuestos de la invención y otros agentes farmacológicamente activos pueden ser administrados a un paciente simultáneamente, secuencialmente o en combinación. Se podrá apreciar que cuando se usa una combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente farmacológicamente activo pueden estar en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y ser administrado simultáneamente. Ellos también pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tales como formas de dosificación oral convencionales que son tomados

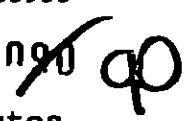
~~nnnn~~

89

simultáneamente. El término "combinación" se refiere adicionalmente al caso en donde los compuestos se suministran en formas de dosificación separadas y son administrados secuencialmente.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados a pacientes (animales y humanos) que necesitan este tratamiento en dosificaciones que suministrarán una eficacia farmacéutica óptima. Podrá apreciarse que las dosis requeridas para uso en cualquier aplicación particular varían de paciente a paciente, no solamente con el compuesto particular o la composición seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición a ser tratada, la edad y condición del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales que se deben seguir por el paciente, y otros factores que aquellos versados en la técnica podrán reconocer, con la dosificación apropiada siendo aplicada a discreción del médico que lo atiende.

En el tratamiento de una condición asociada con un exceso o ausencia de serotonina, por ejemplo hipofunción o hiperfunción serotoninérgica, un nivel de dosificación apropiado generalmente será de cerca de 0.001 a 50 mg por kg del peso de cuerpo del paciente por día, que puede ser administrada en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación estará entre 0.01 a cerca de 25 mg/kg por día; más preferiblemente cerca de 0.05 a cerca de 10 mg/kg por día. Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central, un nivel de dosificación adecuado es de cerca de 0.001 a 10 mg/kg por día, preferiblemente cerca 0.005 a 5 mg/kg por día, y

. nnnn 

especialmente cerca de 0.01 a 1 mg/kg por día. Los compuestos pueden ser administrados bajo un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente 1 o 2 veces por día.

Podrá apreciarse que la cantidad del compuesto de la invención requerida para el uso en cualquier tratamiento variará no solamente con los compuestos particulares o la composición seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición a ser tratada, y la edad y la condición del paciente, y en ultimas por la opinión del médico que atiende.

Las composiciones y terapias de combinación de la invención pueden ser administradas en combinación con una variedad de excipientes farmacéuticos, incluyendo agentes estabilizadores, vehículos y/o formulaciones de encapsulación como se describe aquí.

Las composiciones acuosas de la presente invención comprenden una cantidad efectiva de los péptidos de la invención, disueltos o dispersos en un portador farmacéuticamente aceptable o un medio acuoso.

"Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones que van contra el paciente cuando son administradas a un animal, o un humano según sea apropiado. "Portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión,

recubrimientos, agentes anti bacteriales y antihongos, agentes retardadores de la absorción e isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para las sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Excepto cualquiera de los medios convencionales o agentes que sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas se puede tener en cuenta. Los ingredientes activos suplementarios también pueden ser incorporados dentro de las composiciones.

Para la administración a humanos, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza como lo requiere los estándares biológicos de la oficina de la FDA.

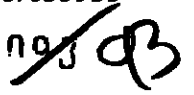
Las composiciones y las terapias de combinación de la invención en general tendrán que ser formuladas para administración parenteral, por ejemplo, formuladas para inyección vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intralesional o aún vías intraperitoneales. La preparación de una composición acuosa que contiene una composición de la invención o un componente activo o ingrediente activo serán bien conocidos para aquellos versados en la técnica a la luz de la presente divulgación. Típicamente, tales composiciones pueden ser preparadas como inyectables, sea como soluciones líquidas o suspensiones; formas sólidas adecuadas para uso para preparar soluciones o suspensiones luego de la adición de un líquido antes de que la inyección sea preparada; y las preparaciones también pueden ser emulsificadas.

nnnn
-92

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso eyectable incluyen soluciones acuosas estériles; las formulaciones incluyen aceite de ajonjolí, aceite de maní o el propilenglicol acuoso; y polvos estériles para las preparaciones extemporáneas de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe fluir al grado de que exista jeringabilidad fácil. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

Las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden ser preparadas en agua adecuadamente mezclada con un tensoactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden ser preparadas en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de ellos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones terapéuticas o farmacológicas de la presente invención comprenderán generalmente una cantidad efectiva del componente o componentes de la terapia de combinación, disueltos o dispersos en un medio farmacéuticamente aceptable. El medio o portadores farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antihongos, agentes retardadores de la absorción, y agentes isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para las sustancias

~~nnno~~ 

farmacéuticas activas es bien conocida en la técnica. Ingredientes activos suplementarios también pueden ser incorporados dentro de las composiciones terapéuticas de la presente invención.

La preparación de composiciones farmacéuticas o farmacológicas será conocida para aquellos versados en la técnica a la luz de la presente divulgación. Típicamente, tales composiciones pueden ser preparadas como inyectables, sea como soluciones líquidas o suspensiones; formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en el líquido antes de la inyección; como tabletas u otros sólidos para administración oral; como cápsulas de liberación en el tiempo; o en cualquier otra forma usualmente usada, incluyendo cremas, lociones, enjuagues bucales, inhaladores y similares.

Las soluciones inyectables estériles son preparadas mediante incorporar los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea lo requerido, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones son preparadas mediante incorporar los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos entre aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación con técnicas de secado en vacío y de secado por congelamiento lo que lleva al polvo del ingrediente activo más cualquiera de los ingredientes adicionales

deseados desde una solución filtrada estéril previamente de los mismos.

La preparación de más soluciones o soluciones altamente concentradas para inyección intramuscular también se contempla. A ésta respecto, el uso de DMSO como disolvente es preferido ya que esto resulta en una penetración extremadamente rápida, suministrando altas concentraciones del compuesto o los compuestos o agentes activos a una pequeña área.

El uso de formulaciones estériles, tales como enjuagues con base salina, por cirujanos, médicos o trabajadores de la salud para limpiar un área particular en el campo de operación puede también ser útil particularmente. Las formulaciones terapéuticas de acuerdo con la presente invención pueden también ser reconstituidas en la forma de enjuagues bucales, o en conjunto con reactivos antifúngicas. Las formas de inhalación también están visualizadas. Las formulaciones terapéuticas de la invención pueden también ser preparadas en formas adecuadas para administración tópica, tal como en cremas y lociones.

Los preservativos adecuados para uso en tal solución incluyen el cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, clorobutanol, timerosal y similares. Amortiguadores adecuados incluyen el ácido bórico, bicarbonato de sodio y potasio, los boratos de sodio y potasio, carbonato de sodio y potasio, acetato de sodio, bifosfato de sodio y similares, en cantidades suficientes para mantener el pH entre cerca de pH 6 y pH 8, y preferiblemente, entre cerca de pH 7 y pH 7.5. Los agentes de

tonicidad adecuados son el dextran 40, el dextran 70, la dextrosa, glicerina, cloruro de potasio, propilenglicol, cloruro de sodio, y similares, tal que el equivalente cloruro de sodio de la solución oftálmica está en el rango de 0.9 mas o menos 0.2%. Los antioxidantes y estabilizadores adecuados incluyen el bisulfito de sodio, el metabisulfito de sodio, el tiosulfito de sodio, la tiourea y similares. Los agentes humectantes y de clarificación adecuados incluyen el polisorbato 80, el polisorbato 20, el poloxamer 282 y el tiloxapol. Los agentes que incrementan la viscosidad adecuados incluyen el dextran 40, el dextran 70, la gelatina, la glicerina, la hidroxietilcelulosa, la hidroximetilpropilcelulosa, lanolina, metilcelulosa, petrolatum, polietilenglicol, polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa y similares.

Luego de la formulación, los terapéuticos serán administrados de una manera compatible con la formulación de dosificación, y en tal cantidad que sea efectivo farmacológicamente. Las formulaciones son fácilmente administradas en una variedad de formas de dosificación, tal como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero cápsulas de liberación de droga y similares también pueden ser empleadas.

En éste contexto, la cantidad de ingrediente activo y el volumen de la composición a ser administrada depende del animal anfitrión que va a ser tratado. Las cantidades precisas del compuesto activo requeridas para la administración dependen del

nnnnn ~~95~~ 96

juicio del practicante o médico y son peculiares a cada individuo.

Un volumen mínimo de una composición requerida para dispersar los compuestos activos es utilizado típicamente. Los regímenes adecuados para la administración también varían, pero podrían ser simplificados mediante administrar inicialmente el compuesto y monitorear los resultados y luego dar dosis adicionales controladas a intervalos adicionales. Por ejemplo, para administración parenteral, una solución acuosa isotónica y amortiguada adecuadamente si es necesario podría prepararse y usarse para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o aún intraperitoneal. Una dosificación podría disolverse en 1 ml de solución NaCl isotónica y agregar 1000 ml de fluido de hipodermólisis o inyectada en el sitio propuesto de infusión, (ver por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences* Edición 15, páginas 1035-1038 y 1570-1580).

En ciertas modalidades, los compuestos activos pueden ser administrados oralmente. Esto es contemplado para agentes que son resistentes en general, o que se han vuelto resistentes, a la proteólisis mediante enzimas digestivas. Tales compuestos son contemplados para incluir agentes modificados o diseñados químicamente; péptidos dextrorotativos; formulaciones de péptido y liposomales en cápsulas de liberación en el tiempo para evitar la degradación de la peptidasa y la lipasa.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y que están formadas con ácidos inorgánicos

nnnn? a^x

tales como, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, bórico, fosfórico, sulfúrico o ácidos fosfóricos, o ácidos orgánicos tales como el acético, oxálico, tartárico, maléico, fumárico, cítrico, succínico, mesílico, mandélico, succínico, benzoico, ascórbico, metanosulfónico, α -ceto glutárico, α -glicerofosfórico, glucosa-1-fosfórico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden ser derivadas de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, o hidróxidos férricos, y tales bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen derivados cuaternarios de los compuestos de fórmula (I) tales como los compuestos cuaternizados mediante compuestos R_x-T en donde R_x es alquilo con C_{1-6} , fenil alquilo con C_{1-6} o cicloalquilo con C_{5-7} , y T es un radical correspondiente a un anión de un ácido. Los ejemplos adecuados de R_x incluyen metilo, etilo y n- e iso-propilo; y bencilo y fenetilo. Ejemplos adecuados de T incluyen haluros, por ejemplo, cloruro, bromuro, o yoduro. Todavía otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales internas tales como N-óxidos.

El portador también puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de ellos, y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede ser mantenida, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensoactivos. La prevención de la

- 000003 ~~96~~

acción de los microorganismos puede tratarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifungosos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, es preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prologada de las composiciones inyectables puede tratarse mediante el uso de composiciones de agentes de retardación de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles son preparadas mediante incorporar los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera seguido por esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones son preparadas mediante incorporar los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos entre aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado por vacío y secado por congelamiento que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado desde una solución filtrada estéril previamente de los mismo.

La preparación de más soluciones o soluciones altamente concentradas para inyección directa también se contemplan, en donde el uso de DMSO como disolvente es visualizado porque resulta es una penetración extremadamente rápida, suministrando altas concentraciones de los agentes activos a áreas pequeñas.

/ 99

Luego de la formulación, las soluciones serán administradas de una manera compatible con la formulación de dosis y es tales cantidades para que sean efectivos terapéuticamente. Las formulaciones son administradas fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero las cápsulas de liberación de droga y similares también pueden ser empleadas.

Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo la solución podría ser amortiguada adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido se vuelve isotónico primero con salina o glucosa suficiente. Estas soluciones acuosas particulares son adecuadas especialmente para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, el medio acuoso estéril que puede ser empleado es conocido por aquellos versados en la técnica a la luz de la presente divulgación.

En adición a los compuestos formulados para la administración parenteral, tal como inyección intravenosa o intramuscular, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, tabletas u otros sólidos para administración oral; formulaciones liposomales; cápsulas de liberación en el tiempo; y cualquier otra forma usada corrientemente, incluyendo cremas.

Formulaciones adicionales adecuadas para otros modos de administración incluyen los supositorios. Para los supositorios

los aglomeradotes y vehículos pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles o triglicéridos; tales supositorios pueden estar formados a partir de mezclas que contienen el ingrediente activo en el rango de 0.5% a 10%, preferiblemente 1%-2%.

Las formulaciones orales incluyen tales excipientes normalmente empleados como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio y similares. Estos compuestos toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación sostenida o polvos.

En ciertas modalidades definidas, las composiciones farmacéuticas orales comprenderán un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable, o ellas pueden estar encerradas en cápsulas de gelatina dura o suave, o pueden estar comprimidas en tabletas, o pueden estar incorporadas directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden ser incorporados con excipientes y usados en la forma de tabletas comestibles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, galletas y similares. Tales composiciones y preparaciones debería contener por lo menos 0.1% del compuesto activo. El porcentaje de composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede convenientemente estar entre cerca de 2 a cerca de 75% del peso de la unidad, o preferiblemente entre 25-60%. La cantidad de compuestos activos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que una dosificación adecuada será la obtenida.

no 10 - 101

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglomerante, una goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz, o gelatina; excipientes, tales como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante, tal como almidón de maíz, almidón de pato, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente endulzante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina pueden ser agregadas o un agente que otrote sabor, tal como la menta, el aceite de gualteria, o sabor de cereza. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, en adición a los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o de otra manera que modifican la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe de elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa como el agente endulzante, metil y propilparabenos como preservativos, una tintura y un saborizante, tal como cereza o sabor a naranja.

Las composiciones farmacéuticas de ésta invención pueden ser usadas en la forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en formas sólidas, semisólidas, o líquidas, que contienen uno o más de los compuestos de la invención, como un ingrediente activo en mezcla con un vehículo orgánico o inorgánico o un excipiente adecuado para aplicaciones externas, enterales, o parenterales. El ingrediente activo puede ser mezclado, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos para tabletas gránulos, cápsulas supositorios, soluciones, emulsiones,

suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para uso. Los vehículos que pueden ser usados son agua, glucosa, lactosa, goma de acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de papa, urea y otros vehículos adecuados para uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida, y en adición agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes y colorantes y perfumes también pueden ser usados. La mezcla del objeto activa está incluida en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado luego del proceso o condición de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal es mezclado con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes para formación de tabletas convencional, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica de la misma. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo está dispersado uniformemente por toda la composición de modo que la composición puede ser subdividida fácilmente en dosis unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación es entonces subdividida en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen entre 0.1 a cerca de

500 mg del ingrediente activo de la invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa pueden ser recubiertas o compactadas de otra manera para formar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, el último está en la forma de una cubierta sobre el anterior. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o sea retardado en su liberación. Una variedad de materiales pueden ser usados para tales capas entéricas o recubrimientos entéricos, tales como materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como shellac, cetil alcohol y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones de la invención pueden ser incorporadas para administración oralmente o por inyección incluyen soluciones acuosas, adecuadamente jarabes saborizados, suspensiones acuosas o en aceite, y emulsiones con aceites aceptables, tales como de semilla de algodón, el aceite de ajonjolí, el aceite de coco, o el aceite de maní, o con agentes solubilizantes o emulsificantes adecuados para uso intravenoso, lo mismo que en los elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextran, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

no 10

104

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de ellos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se estableció anteriormente. Preferiblemente las composiciones son administradas mediante la vía oral o respiratoria nasal para efectos locales o sistémicos. Las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables estériles preferiblemente pueden ser nebulizadas mediante uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar sujeto a una máscara de cara, tienda o máquina de respiración intermitente a presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden ser administradas, preferiblemente oral o nasalmente, desde dispositivos que suministren la formulación de una manera adecuada.

Para tratar condiciones clínicas y las enfermedades anotadas anteriormente, los compuestos de ésta invención pueden ser administrados oralmente, tópicamente, parenteralmente, por inhalación por rociado o rectalmente en formulaciones de unidades de dosis que contienen portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y portadores. El término parenteral como se usa aquí incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

no 105

105

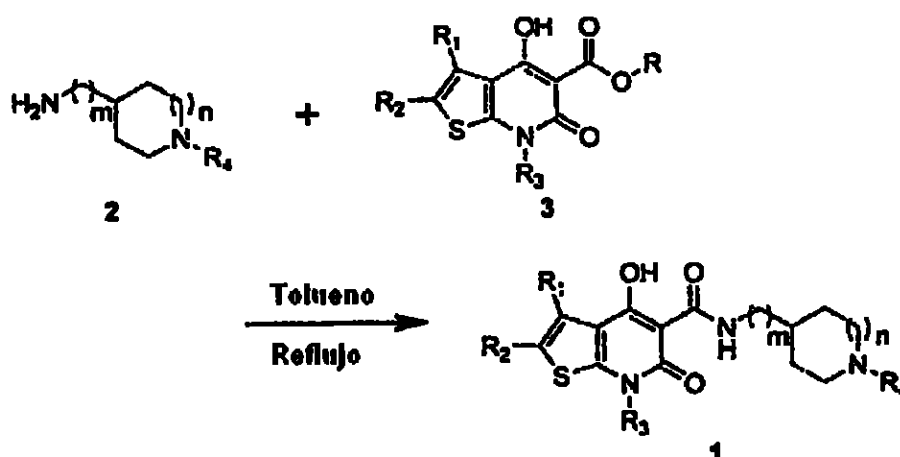
Los métodos para preparar los compuestos de ésta invención son ilustrados en los siguientes esquemas sintéticos y ejemplo. Los esquemas siguientes, los ejemplos y los datos biológicos se dan con propósitos ilustrativos de la invención, pero no limitan el alcance o espíritu de la invención.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE TIENOPIRIDONA NOVEDOSOS

Los compuestos tienopiridinona novedosos de acuerdo con la presente invención fueron sintetizados como se muestra enseguida.

Los compuestos de tienopiridinona novedosos de la estructura general 1 pueden ser sintetizados mediante la reacción de acoplamiento entre la amina 2 y el éster 3 como se muestra en el siguiente esquema 1.

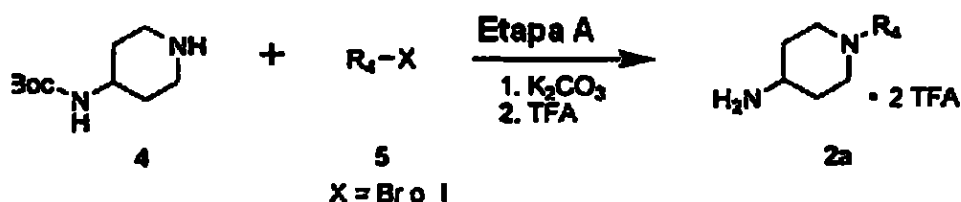
Esquema 1



Más específicamente, los compuestos descritos aquí (en donde $m = 0$ y $n = 1$) fueron sintetizados siguiendo las secuencias de reacción ilustradas en los esquemas 2 y 3. En la etapa A, la N-alquilación de N-Boc-4-aminopiperidina (4) con haluro de alquilo (R_4X , $X = Br$ o I) y carbonato de potasio en DMF fue seguida por

el tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano lo que proporciona las sales bis-TFA de R₄-sustituido 4-aminopiperidina 2a. En general la estructura 1, R₁ y R₂ pueden incluir H; R₃ puede incluir etilo o isopropilo, lo mismo que Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu. R₄ puede incluir Me, Et, n-Pr, i-Pr, CH₂-ciclopropilo, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n-pentilo, bencilo, fenetilo, N-3-hidroxipropilo, N-4-hidroxibutilo, N-2-hidroxipropilo, o N-5-hidroxipentilo.

Esquema 2

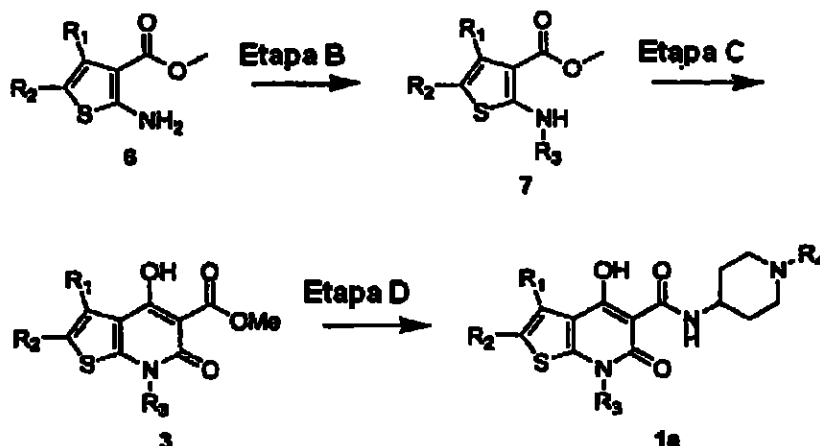


En la etapa B, la alquilación reductiva del 2-aminotiofen-3-carboxilato sustituido o no sustituido (6) con un aldehído, una cetona o un dimetoxi cetal proporciona el producto alquilado 7. En la etapa C, 7 fue convertido al éster intermedio 3 en una secuencia de dos etapas: la formación de amida con 3-cloro-3-oxopropionato de etilo y trietilamina seguido por reacción de condensación intramolecular en la presencia de metóxido de sodio. En la etapa D, el éster 3, luego de calentamiento a reflujo en xileno, reacciona con 2a en la presencia de diisopropiletilamina proporcionando Ia.

Esquema 3

nn10?

10X



Etapa B: Aldehído, cetona o dimetil cetal, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂, TFA, AcOH; Etapa C: ClC(=O)CH₂CO₂Et, Et₃N, CH₂Cl₂, entonces NaOMe, MeOH; Etapa D: 2a, i-Pr₂NEt, xileno, reflujo

EXPERIMENTAL

EJEMPLO 1

Sal de clorhidrato de 6,7-Dihidro-N-(1-etilpiperin-4-il)4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

Etapa A: Preparación de 1-etilpiperidin-4-amina

Se agrega yoduro de etilo (0.18 mL, 2.3 mmol) a una suspensión de N-Boc-4-aminopiperidina (0.5 g, 2.5 mmol) y carbonato de potasio (0.69 g, 4.6 mmol) en DMF (10 mL). El mezcla de reacción se agita durante 16 h y concentrada bajo presión reducida. El residuo se disuelve con agua y se extrae con éter; el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un sólido muy blanco (0.53 g). Este sólido se trata con ácido trifluoroacético (5 mL) en diclorometano (10 mL) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida; el residuo

se co-evapora con hexano para remover el exceso de ácido trifluoroacético para dar el compuesto del título como un aceite café claro.

Etapas B: Preparación de 2-(isopropilamino)tiofeno-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-aminotiofeno-3-carboxilato de metilo (1.76 kg, 11.2 mol) en ácido acético glacial (1.34 kg, 22.3 mol) y diclorometano (8 L) se agrega ácido trifluoroacético (17.8 g, 156 mmol), 2,2-dimetoxipropano (6.83 kg, 65.6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3.9 kg, 18.4 mol). La mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente, se calma con solución de carbonato de potasio acuoso saturado (13.5 L) durante 3 h y diluida con agua (21 L). La capa orgánica se recolecta y la capa acuosa se extrae con diclorometano (2 x 6 kg). Los extractos combinados se lavan con solución acuosa de cloruro de sodio (10 kg) y concentrados bajo presión reducida para proporcionar un líquido rojo negruzco oscuro (2.4 kg). Este residuo se purifica sobre una columna de cromatografía flash de gel de sílice de 15-kg eluida con 3% de acetato de etilo-heptano para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.00 (d, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 1.30 (d, 6 H).

Etapas C: Preparación 6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno-[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo

nr1ng
109

A una solución de 2-(isopropilamino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (3.50 g, 17.6 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0°C se agrega trietilamina (5.33 g, 52.8 mmol) seguido por 3-cloro-3-oxopropionato (3.96 g, 26.3 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, agitada durante 2 h, concentrada y disuelta en acetato de etilo. Esta solución se lava con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada para proporcionar un residuo aceitoso rojo oscuro (3.50 g). A una solución de éste residuo en metanol (40 mL) a temperatura ambiente se agrega piezas cortadas recientemente de metal de sodio (0.77 g, 33.5 mmol) en porciones que permiten un reflujo suave. Después de que la adición se completo, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disuelve en agua; la solución resultante se lava con diclorometano, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. El sólido residual se recristaliza a partir de éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (1.92 g, 41% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 13.84 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.83 (br, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.63 (d, 6 H).

Etapa D: Preparación de 6,7-dihidro-N-(1-etilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

Una solución de 6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno-[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (0.22 g, 0.82 mmol), 1-etilpiperidin-4-amina (0.44 g, 1.24 mmol) y diisopropiletilamina (0.35 mL, 2.48 mmol) en xileno (3 mL) se

calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se lava con agua y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash de gel de sílice eluida con 3% de metanol-diclorometano para dar el compuesto del título (0.20 g, 67% de rendimiento) como un sólido muy blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10.34 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.01 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.63 (d, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.12 (d, 2 H), 1.81 (q, 2 H), 1.62 (d, 6 H), 1.18 (t, 3 H); MS: m/e 364 (M+H⁺).

EJEMPLO 2

6.7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2.3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo explicado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro de propilo en la etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10.30 (br s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.00 (br, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.60-1.50 (m, 10 H), 1.60 (d, 6 H), 0.98 (t, 3 H); MS: m/e 378 (M+H⁺).

EJEMPLO 3

N-(1-Butilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro de butilo en la etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.25 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.35 (dd, 2 H), 2.17 (t, 2 H), 2.02 (d, 2 H), 1.73-1.61 (m, 7 H), 1.49 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H); MS: m/e 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 4

6.7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la diseñado para e ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por 3-yodopropan-1-ol en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.27 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.98 (br, 1 H), 3.82 (t, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.04 (d, 2 H), 1.76-1.62 (m, 10 H); MS: m/e 394 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 5

N-(1-(Ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6.7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2.3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por bromuro de ciclopropilmetilo en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.50 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.10 (br, 1 H), 3.91-3.80 (m, 1 H), 2.98-2.30 (m, 4 H), 2.20 (d, 2 H), 1.83-1.52 (m, 4 H), 1.60 (d, 6 H), 0.84- 0.80 (m, 1 H), 0.60-0.30 (m, 2 H), 0.20 (m, 2 H); MS: m/e 390 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 6

6,7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)7-isopropil-6-oxotieno[2.3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro de isobutilo en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.27 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.00 (br, 1 H), 2.93 (d, 2 H) 2.60-1.50 (m, 8 H), 1.60 (d, 6 H), 1.24 (m, 1 H) 0.90 (d, 6 H); MS: m/e 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 7

6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)tieno[2.3-b]piridina-5-carboxamida

110113

113

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por bromuro de fenetilo en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.28 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 6.94 (d, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 2.93 (d, 2 H), 2.82 (dd, 2 H), 2.63 (dd, 2 H), 2.29 (t, 2 H), 2.05 (d, 2 H), 1.76-1.62 (m, 8 H); MS: m/e 440 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 8

6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-pentilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro pentilo en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.23 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.19-1.93 (m, 4 H), 1.72-1.60 (m, 8 H), 1.53-1.43 (m, 2 H), 1.36-1.22 (m, 4 H), 0.89 (t, 3 H); MS: m/e 406 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 9

6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

nn114

114

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro de propilo en la Etapa A, y que 2,2-dimetoxipropano fue reemplazado con acetaldehído sin el uso de ácido trifluoroacético en la Etapa B.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.20 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.20 (t, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.89 (t, 3 H); MS: m/e 364 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 10

6.7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il)6-oxo-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por 3-yodopropan-1-ol en la Etapa A y que 2,2-dimetoxipropano fue reemplazado con acetaldehído sin el uso de ácido trifluoroacético en la Etapa B.

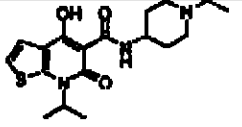
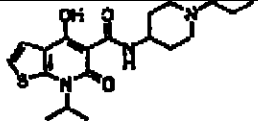
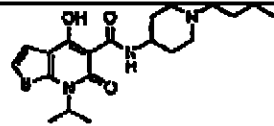
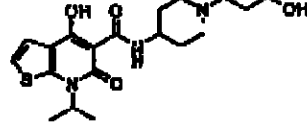
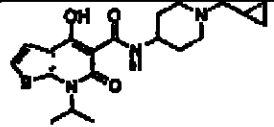
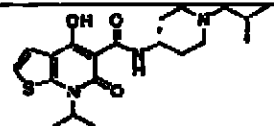
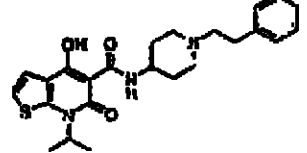
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.20 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.72-1.62 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H); MS: m/e 380 ($\text{M}+\text{H}^+$).

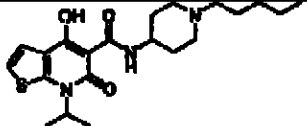
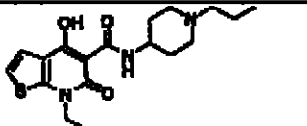
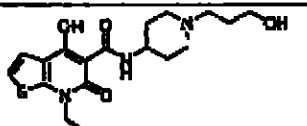
no 115

Actividad Biológica de los Derivados de Tienopiridinona

Los compuestos de la invención sintetizada anteriormente y su afinidad a los receptores de 5-HT₄ fue determinada. La actividad biológica de los derivados de tienopiridinona novedosos se muestran en la in Tabla 1.

Tabla 1: Actividad Biológica de los derivados novedosos de tienopiridinona en el ensayo del receptor 5-HT₄.

Ejemplo	Estructura Química	Nombre Químico	K _i vs 5-HT ₄
1		6,7-Dihidro- <i>N</i> -(1-etilpiperin-4-il)-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida	81 nM
2		6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo- <i>N</i> -(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida	33 nM
3		<i>N</i> -(1-Butilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida	47 nM
4		6,7-Dihidro-4-hidroxi- <i>N</i> -(1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida	31 nM
5		<i>N</i> -(1-(Ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida	62 nM
6		6,7-Dihidro-4-hidroxi- <i>N</i> -(1-isobutilpiperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida	220 nM
7		6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo- <i>N</i> -(1-fenetilpiperidin-4-il)tieno[2,3- <i>b</i>]piridina-5-carboxamida	100 nM

8		6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-pentilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	47 nM
9		6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	31 nM
10		6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxiopropil)piperidin-4-il)-6-oxo-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	100 nM

Estos compuestos novedosos de acuerdo a lo anterior se espera que sen útiles como moduladores del receptor 5-HT₄ activos y selectivos, por ejemplo, en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones clínicas que incluyen la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, depresión respiratoria, que so caracterizados por exceso o ausencia de serotonina, por ejemplo, hipofunción o hiperfunción serotoninérgica.

EQUIVALENTES

Aquellos versados en la técnica podrán reconocer, o ser capaces de determinar usando no más que la retina de experimentación, numerosos equivalentes a los procedimientos

no 117

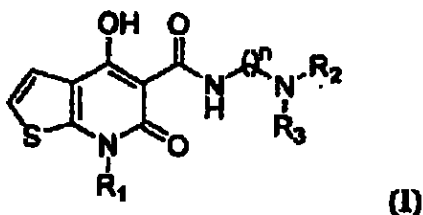
117

específicos descritos aquí. Tales equivalentes están considerados dentro del alcance de la invención y están cubiertos por las siguientes reivindicaciones. Diversas sustituciones, alteraciones, y modificaciones pueden ser hechas a la invención sin salirse del espíritu y alcance de la invención como se definió por las reivindicaciones. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de la invención. Los contenidos de todas las referencias, patentes otorgadas, y solicitudes de patente publicadas citadas durante ésta solicitud o en ésta solicitud se incorporan aquí como referencia. Los componentes apropiados, procesos, y métodos de aquellas patentes, solicitudes u otros documentos pueden ser seleccionados por la invención y las modalidades de la misma.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto que tiene la fórmula



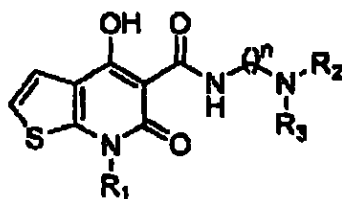
en donde

- R₁ es etilo o isopropilo; y
 - R₂ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, metilciclopropilo, isopropanol, feniletilo;
 - y sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de clorhidrato, maleato, citrato, fumarato, succinato, tartarato, mesilato, sales de sodio, potasio, magnesio, y calcio.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un antagonista del receptor de 5-HT₄.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista del receptor de 5-HT₄.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista parcial del receptor de 5-HT₄.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista parcial del receptor de h5-HT_{4a}.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista parcial del receptor de h5-HT_{4e}.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista del receptor de h5-HT_{4a}.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista del receptor de h5-HT_{4e}.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista inverso del receptor de 5-HT₄.
11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, en una cantidad efectiva para tratar un trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde dicho SNC o trastorno del sistema nervioso periférico se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia

no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, y depresión respiratoria.

13. Un método para tratar un trastorno del sistema nervioso periférico o SNC, comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.
14. El método de la reivindicación 13, en donde dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil y depresión respiratoria.
15. Un método para tratar un trastorno del sistema nervioso periférico o SNC, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II



(II)

en donde

- R₁ puede ser alquilo o alquenilo (C₁-C₈) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C₁-C₈) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado (por ejemplo, CF₃, CF₃-CH₂, CF₃-CF₂-); o un anillo (CH₂)_p-arilo o (CH₂)_p-heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y
- R₂ es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquilacilo (C₁-C₆) ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido

En una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.

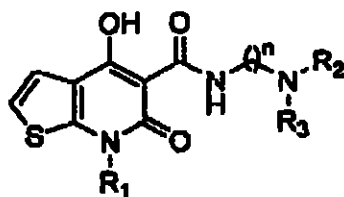
16. El método de la reivindicación 13, en donde dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad del reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación,

trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil y depresión respiratoria.

17. El método de la reivindicación 15, en donde dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil y depresión respiratoria.

18. Un método para tratar el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicho síndrome del intestino irritable.

19. Un método para tratar el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II



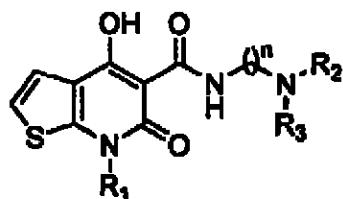
(II)

en donde

- R_1 puede ser alquilo o alquenilo (C_1-C_8) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C_1-C_8) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado (por ejemplo, CF_3 , CF_3-CH_2 , CF_3-CF_2-); o un anillo $(CH_2)_p$ -arilo o $(CH_2)_p$ -heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y
- R_2 es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquilacilo (C_1-C_6) ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido,

en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.

20. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad de Alzheimer.
21. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II



(II)

en donde

- R₁ puede ser alquilo o alquenilo (C₁-C₈) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C₁-C₈) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado (por ejemplo, CF₃, CF₃-CH₂, CF₃-CF₂-); o un anillo (CH₂)_p-arilo o (CH₂)_p-heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y
- R₂ es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquilacilo (C₁-C₆) ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido,

en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.

22. 6,7-Dihidro-*N*-(1-etilpiperin-4-il)4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-*b*]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
23. 6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-*N*-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-*b*]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
24. *N*-(1-Butilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-*b*]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

~~110125~~

125

25. 6,7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
26. N-(1-(Ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
27. 6,7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
28. 6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
29. 6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-pentilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
30. 6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.
31. 6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il)-6-oxo-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

COMPUESTOS DE TIENOPIRIDINONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO**RESUMEN**

La invención se relaciona con agonistas del receptor de 5-HT₄ y agonistas parciales. Los compuestos de tienopiridinona novedosos y la síntesis y usos de ellos para el tratamiento de enfermedades mediadas directa o indirectamente por receptores del 5-HT₄, se describen aquí. Tales condiciones incluyen enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, y dispepsia no ulcerosa. Se incluyen también los métodos de preparación y los intermedios novedosos y sales farmacéuticas de ellos.

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación de una solicitud

② SOLICITANTE

Nombre: EPIX DELAWARE, INC

Dirección: 4 Maguire Road, Lexington, MA 02421, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Massachusetts, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③ REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 79.143.366 TP 20.281

④ Numero de expediente

⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada El solicitante presenta nuevo texto de la descripción y nuevo capítulo reivindicatorio donde se han hecho correcciones a errores materiales que se presentaron en la publicación de la solicitud PCT. Por favor note que las fórmulas I y II publicadas no corresponden a las de la invención. Como comprobación de lo anterior le solicitamos observe las estructuras químicas de los ejemplos 1 - 10 (pag 32-38) de la solicitud PCT y los textos de las descripciones de la página 3, líneas 11-14 y en las páginas 16, 39, 40-y 42 del texto PCT (original en inglés). Dichas formulas aparecen en el documento de prioridad US 10/960,769 cuya copia publicada oficialmente se anexa (también se puede revisar la versión que aparece en la página web de la OMPI en el sitio correspondiente a la publicación de esta solicitud).

⑥ Comprobante de Pago No. 07-19827

Fecha 08-MAR-07

⑦ Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes, al fuere el caso.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

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

EL 005
nn128 128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-044404-00000-0000

Fecha: 2007-05-04 16:05:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tm. 11 PATENTEYII Evs: 378 FASENACIONALI
Ad. 411 PRESENTACION Folios: 284

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 19,827
FECHA : MARZO 8 DE 2007

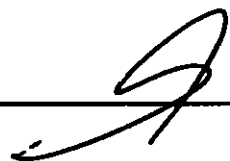
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54609077	08/03/2007	83,306,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

●: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

COMPUESTOS DE TIENOPIRIDINONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO**CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se relaciona en general con el campo de moduladores del receptor (5-hidroxitriptamina, o 5-HT) de serotonina, por ejemplo, agonistas de 5-HT₄, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas, y más particularmente a nuevos compuestos de tienopiridinona, la síntesis y el uso de estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en el tratamiento, modulación y/o prevención de condiciones fisiológicas asociadas con la acción de la serotonina, tales como en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, náuseas, emesis, vómito, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico y dispepsia no ulcerosa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El sistema neural serotoninérgico del cerebro se ha mostrado que tiene una influencia en una variedad de funciones fisiológicas que se manifiestan ellas mismas en una variedad de trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos

de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, y depresión respiratoria.

Los moduladores del receptor 5-HT por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas, y/o los inhibidores de la retoma de serotonina (SSRI) tales como fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, lorazepam, imipramina, citalopram, y nortriptilina, se pueden utilizar para el tratamiento de las anteriores condiciones, lo mismo que para vasodilación, contracción del músculo liso, broncoconstricción, trastornos cerebrales tales como trastornos vasculares tales como angina y migraña; y trastornos neuropatológicos que incluyen la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Ellos también interfieren en la regulación de la circulación cerebral y por lo tanto representan agentes efectivos para controlar la migraña. Ellos también son adecuados para la profilaxis y control de los efectos de ocurrencias del infarto cerebral (Apoplexia cerebri) tal como el infarto o isquemia cerebral. Ellos también son adecuados para el control de trastornos del tracto intestinal que se caracteriza por disturbios del sistema serotoninérgico y también por disturbios del metabolismo de carbohidratos. Ellos son adecuados para el tratamiento de trastornos gastrointestinales que incluyen el síndrome del intestino irritable.

Tegaserod, una carbazimidamida de indazol que actúa como agonista del 5-HT₄, ha sido aprobada para el síndrome del intestino irritable (Buchheit et al. *J Med. Chem.* 1995, 38, 2331-2338; Buchheit et. al., *J Med. Chem.* 1995, 38, 2326-2330).

~~00131~~ 131

Los receptores de 5-HT₄ representan un miembro de la familia de receptores con siete dominios de transmembrana (7TM) acoplados a una proteína G que está acoplada positivamente al adenilato ciclasa. Los receptores de 5-HT₄ se expresan en una amplia variedad de tejidos, incluyendo el cerebro humano y el cerebro de los roedores, el tracto gastrointestinal del humano, el perro, el cerdo y el roedor, y el corazón del cerdo y el humano. En el cerebro de los mamíferos, los receptores 5-HT₄ contribuyen a la secreción de dopamina y regulan el aprendizaje y la memoria a largo plazo mediante la modificación de la liberación de acetil colina. En los tejidos periféricos, los receptores de 5-HT₄ han probado que regulan la motilidad del tracto gastrointestinal, la secreción de electrolito intestinal, la secreción adrenal de corticosteroides la contracción de la vejiga y la contractibilidad del atrio.

Los receptores 5-HT₄ están involucrados en una amplia variedad de trastornos centrales y periféricos, incluyendo arritmias cardíacas, y trastornos neurodegenerativos y más específicamente la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, y depresión respiratoria.

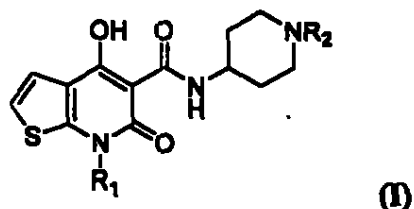
El desarrollo de moduladores del receptor de 5-HT₄, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas, pueden tener aplicaciones terapéuticas en el sistema nervioso central para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos asociados con una disfunción del sistema dopaminérgico central, tal como enfermedad de Parkinson, o para tratar deficiencias amnésicas como la que se presenta en pacientes que sufren de la enfermedad de Alzheimer. Tales medicinas pueden también ser útiles para tratar trastornos periféricos tales como síndrome del intestino irritable, gastroparesia, incontinencia urinaria y arritmias cardíacas. Moduladores del receptor 5-HT₄, selectivos de alta afinidad y estables metabólicamente que poseen buena biodisponibilidad, penetración SNC y buenas propiedades farmacocinéticas, por ejemplo, *in vivo*, son deseables.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el descubrimiento de nuevos compuestos que son moduladores del 5-HT₄, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas, que pueden ser usados para tratar, prevenir o curar condiciones relacionadas con 5-HT, tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, gastroparesia, incontinencia urinaria y arritmias cardíacas.

En particular, se ha encontrado que ciertos compuestos de tienopiridinona son efectivos como agonistas parciales y/o

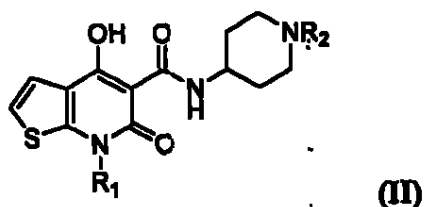
agonistas completos del receptor 5-HT₄ y actúan como antagonistas y/o SSRIs. En una modalidad, tales compuestos incluyen aquellos que tienen la fórmula



en donde

R₁ puede ser etilo o isopropilo; y R₂ puede ser un grupo alquilo opcionalmente sustituido tal como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, metilciclopropilo, isopropanol, feniletilo; y sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres de estos.

Los compuestos de la invención también incluyen aquellos que tienen la fórmula



en donde

R₁ puede ser alquilo o alqueno (C₁-C₈) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C₁-C₈) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado (por

ejemplo, CF_3 , $\text{CF}_3\text{-CH}_2$, $\text{CF}_3\text{-CF}_2$ -); o un anillo $(\text{CH}_2)_p$ -arilo o $(\text{CH}_2)_p$ -heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y

R_2 puede ser un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquilacilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para R_2 incluyen arilo sustituido o no sustituido; hidroxi; anillos carbocíclicos ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituidos o no sustituidos; alquilhidroxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido, alquilalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido, alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido, alquilaminoacilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido, alquilaminoarilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido o no sustituido. Los grupos R_2 adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo.

Los compuestos de la invención también pueden ser moduladores del receptor de 5-HT, por ejemplo, agonistas del receptor de 5-HT₄, agonistas parciales, agonistas inversos y/o antagonistas.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas del receptor de 5-HT, por ejemplo, agonistas del receptor de 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas parciales del receptor de 5-HT, por ejemplo, agonistas parciales del receptor 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención ~~pueden~~ ⁰⁰¹³⁵ también ser agonistas inversos del receptor de 5-HT, por ejemplo, agonistas inversos del receptor 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser antagonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT₄.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II efectivo para tratar enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, o depresión respiratoria, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, síndrome del intestino irritable, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación,

136

disfunción eréctil, o depresión respiratoria en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II efectiva para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero que sufre de ella, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II efectivo para el mejoramiento de la memoria en un mamífero que lo necesita, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para el mejoramiento de la memoria en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las

Fórmulas I o II efectiva para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS); y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I o II.

Procesos para preparar los compuestos e intermedios novedosos también son incluidos en la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los rasgos y otros detalles de la invención serán ahora descritos más particularmente con referencia a los dibujos adjuntos y resaltados en las reivindicaciones. Se entenderá que modalidades particulares descritas aquí son mostradas como ejemplos de ilustración y no como limitaciones de la invención. Los principales rasgos de esta invención pueden ser empleados en diversas modalidades sin salirse del alcance de la invención. Todas las partes y porcentajes se dan en peso a menos que se especifique de manera diferente.

Definiciones

Para conveniencia, ciertos términos usados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se resumen aquí.

"Modulador de receptor de 5-HT" o "modulador de 5-HT" incluye compuestos que tienen efecto en receptores de 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ o 5-HT₇, incluyendo los subtipos de cada tipo de receptor, tales como 5-HT_{1A}, B, C, D, E o F; 5-HT_{2A}, B o C; h5-HT_{4a}, b c d o e; y 5-HT_{5A} o B. Los moduladores 5-HT pueden ser agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos, o antagonistas.

"Tratar", incluye cualquier efecto, o ejemplo, disminuir, reducir, modular, o eliminar que resulta en el mejoramiento de la condición, enfermedad, trastorno, etc.

"Alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena recta (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo), grupos alquilo de cadena ramificada (por ejemplo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo), grupos cicloalquilo (por ejemplo, alicíclico) (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo, y grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo. "Alquilo" incluye adicionalmente grupos alquilo que tiene átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más átomos de carbono en la estructura de hidrocarburos. En ciertas modalidades, un alquilo de cadena recta o ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, para cadena recta C₁-C₆, para cadena ramificada C₃-C₆), y más preferiblemente cuatro o menos. Similarmente, los cicloalquilos preferidos entre a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo y más preferiblemente tienen entre cinco a

seis carbonos en la estructura de anillo. "C₁-C₆" incluye grupos alquilo que contienen uno a seis átomos de carbono.

El término "alquilo" también incluye tanto "alquilos no sustituidos" y "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a apartes de alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más de los carbonos de la estructura de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquil amino, dialquil amino, arilamino, diarilamino, y alquil arilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquil arilo, o una porción aromática o hetero aromática. Los cicloalquilos pueden adicionalmente ser sustituidos, por ejemplo, son los sustituyentes descritos anteriormente. Un "alquilarilo" o un "Aralquilo5" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo fenil metil (bencilo)). "alquilo" también incluye las cadenas laterales de aminoácidos naturales y no naturales.

"Arilo" incluye grupos con aromaticidad, que incluyen grupos aromáticos de un solo anillo o "no conjugados" de 5 a 6 miembros que pueden incluir entre 0 a 4 heteroátomos, lo mismo que

sistemas "conjugados", o multicíclicos con por lo menos un anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina, y similares. Adicionalmente, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilenodioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina. Aquellos grupos arilo que tiene hetero átomos en estructura del anillo pueden también ser llamados como "arilo hetero ciclos", "heterociclos", "heteroarilos", o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede ser sustituido en uno o más de las posiciones de anillo con tales sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquylcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquylcarbonilo, alquylaminocarbonilo, aralquyl aminocarbonilo, alquylaminocarbonilo, alquylcarbonilo, arilcarbonilo, aralquylcarbonilo, alquylcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquyltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquyl amino, dialquyl amino, arilamino, diarilamino, y alquylarilamino), acilamino (que incluye alquylcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquyltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquylsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquylarilo, o una porción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también pueden ser fusionados o

en puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos de modo que se forma un sistema multicíclico (por ejemplo tetralina, metilentioxifenilo).

"Alquenilo" incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y con posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contiene por lo menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena recta (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, exenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos ciclo alquenilo (por ejemplo, alicíclicos) (por ejemplo ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquenilo" incluye adicionalmente grupos alquenilo que incluyen oxígeno, nitrógeno, azufre o átomos de fósforo que reemplazan uno o más carbonos de la estructura del hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena recta o cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo, dos a seis carbonos para cadena recta, tres a seis carbonos para cadena ramificada). Similarmente, grupos cicloalquenilo pueden tener entre tres a ocho de átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tener cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El término "dos a seis carbonos" incluye grupos alquenilo que contienen dos a seis átomos de carbono.

El término "alquenilo" también incluye tanto "alquenilos no sustituidos" y "alquenilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a apartes de alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más de los átomos de carbono de la estructura de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquil aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxil, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometil, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

"Alquinilo" incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y con posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contiene por lo menos un enlace triple. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena recta (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, nonidilo, decinilo), grupos alquinilo de cadena ramificada, y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquinilo" incluye adicionalmente grupos alquinilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más de los

carbonos de la estructura de hidrocarburo. En ciertas modalidades, un grupo alquinilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su estructura (por ejemplo dos a seis átomos de carbono para la cadena recta, tres a seis átomos de carbono para la cadena ramificada). El término "dos a seis átomos de carbono" incluye grupos alquinilo que contienen entre dos a seis átomos de carbono.

El término "alquinilo" también incluye tanto "alquínilos no sustituidos" y "alquínilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a partes de alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más de los átomos de carbono en la estructura del hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonil, aminocarbonil, alquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se

definió anteriormente, pero que tiene entre uno a diez, más preferiblemente entre uno a seis átomos de carbono en su estructura principal. "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, dos a cinco átomos de carbón.

"Acilo" incluye compuestos y partes que contienen el radical acilo ($\text{CH}_3\text{CO}-$) o un grupo carbonilo. "acilo sustituido" incluye grupos acilos en donde uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

"Acilamino" incluye partes en donde la parte acilo está ligada a un grupo amino. Por ejemplo, el término incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y grupos ureido.

nn1/5 145

"Alcoxialquilo", "alquilamino alquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, como se describieron anteriormente, que incluyen adicionalmente átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre que reemplazan uno o más átomos de carbono en la estructura del hidrocarburo, por ejemplo, átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos o no sustituidos covalentemente ligados a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden ser sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

146

El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluye estructuras de anillos cerrados, por ejemplo, anillos con tres a diez o cuatro a siete miembros, que incluye uno o más heteroátomos. Los grupos heterociclilo pueden ser saturados o no saturados e incluir pirrolidina, oxalano, tiolano, piperidina, pipericina, morfolina, lactosas, lactamas tales como acetirionas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas, y similares. El anillo heterocíclico puede ser sustituido en una o más posiciones con tales sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye compuestos y partes que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de azufre.

El término "éter" incluye compuestos o partes que contienen un oxígeno ligado a dos átomos de carbono diferentes o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo" que

no 147 147

se refiere a un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo ligado covalentemente a un átomo de oxígeno que está ligado covalentemente a otro grupo alquilo.

El término "éster" incluye compuestos y partes que contienen un carbono o un heteroátomo ligado a un átomo de oxígeno que está ligado al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxi carboxi tales como metoxycarbonilo etoxycarbonilo propoxycarbonilo butoxycarbonilo pentoxycarbonilo etc. Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo son según se definió anteriormente.

El término "tioéter" incluye compuestos y partes que contienen un átomo de azufre ligado a dos carbonos diferentes o heteroátomos. Ejemplos de tioéteres, incluyen pero no se limitan a, altioalquilos, altioalquenilos, y altioalquinilos. El término "altioalquilo" incluye compuestos con un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo ligado a un átomo de azufre que está ligado a un grupo alquilo. Similarmente, el término "altioalquenilo" y "altioalquinilo" se refiere a compuestos o partes en donde un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está ligado a un átomo de azufre que está ligado covalentemente a un grupo alquinilo.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH o -O⁻.

El término "halógeno" incluye fluor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una

parte en donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

"Heteroátomos" incluye átomos de cualquier elemento diferentes a carbono o hidrógeno. Ejemplos de heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

Podrá notarse que la estructura de algunos de los compuestos de la invención incluye átomos de carbono asimétricos. Esto debe entenderse de acuerdo con que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros, y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Tales isómeros pueden ser obtenidos en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásica y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Adicionalmente, las estructuras y otros compuestos y partes discutidos en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos. Los alquenos pueden incluir sea la geometría E o la Z, según sea apropiado.

"Terapia de combinación" (o "coterapia") incluye la administración de un modulador de 5-HT de la invención y por lo menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico propuesto para suministrar el efecto benéfico de la coacción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, coacción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de los agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación típicamente se lleva a cabo durante

un periodo de tiempo definido (usualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada. "Terapia de combinación" puede, pero generalmente no, involucrar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separada que incidentalmente y arbitrariamente resultan en las combinaciones de la presente invención. "Terapia de combinación" tiene el propósito de involucrar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, estos es, en donde cada agente terapéutico es administrado en tiempos diferentes, lo mismo que administración de estos agentes terapéuticos, o por lo menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. Administración sustancialmente simultánea puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante administrar al sujeto una cápsula única que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en cápsulas separadas múltiples para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada uno de los agentes terapéuticos puede ser efectuada por cualquier vía apropiada incluyendo, pero sin limitarse a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares, y por absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden ser administrados por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede ser administrado mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden ser administrados oralmente. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden ser administrados oralmente o todos los agentes terapéuticos pueden

.n. 00150

150

ser administrados mediante inyección intravenosa. La secuencia en la cual los agentes terapéuticos son administrados no es estrechamente crítica. "Terapia de combinación" también puede involucrar la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias sin droga (por ejemplo, cirugía o tratamiento por radiación.) en donde la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento sin droga, el tratamiento sin droga puede ser conducido en cualquier momento siempre que un efecto benéfico de la coacción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento sin droga se logre. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto benéfico se logra todavía cuando el tratamiento sin droga es removido temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o aún semanas.

Un "grupo aniónico", como se usa aquí, se refiere a un grupo que está cargado negativamente a un pH fisiológico. Los grupos aniónicos preferidos incluyen carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfimato, sulfamato, tetrazolilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, o fosforotioato o equivalentes funcionales de ellos. "Equivalentes funcionales" de grupos aniónicos tienen el propósito de incluir los bioisoésteres, por ejemplo, bioisoésteres de un grupo carboxilato. Los bioisoésteres involucran tanto equivalentes bioisoestéricos y equivalentes bioisoestéricos no clásicos. Los bioisoésteres clásicos y no clásicos son conocidos en la técnica (por ejemplo, ver Silverman, R.B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,

no 151

Academic Press, Inc.: San Diego, California, 1992, pp. 19-23). Un grupo aniónico particularmente preferido es un carboxilato.

El término "grupo heterocíclico" tiene el propósito de incluir estructuras de anillos cerrados en las cuales uno o más de los átomos en el anillo es un elemento diferente a carbono, por ejemplo, nitrógeno, u oxígeno o azufre. Los grupos heterocíclicos pueden ser saturados o no saturados y grupos heterocíclicos tales como pirrol y furano pueden tener carácter aromático. Estos incluyen estructuras de anillos fusionados, tales como quinolina e isoquinolina. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piridina y purina. Los grupos heterocíclicos también pueden ser sustituidos en uno o más átomos constituyentes con, por ejemplo, un halógeno, un alquilo inferior, un alqueno inferior, un alcoxi inferior, un alquiltio inferior, un alquilamino inferior, un alquilcarboxilo inferior, un nitro, un hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, o similares.

Los compuestos de la invención pueden ser usados generalmente en el tratamiento o profilaxis de trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares y trastornos del SNC. Estos son de interés potencial en el tratamiento del síndrome de intestino irritable (IBS), en particular los aspectos de diarrea del IBS, es decir, estos compuestos bloquean la habilidad de 5-HT para estimular la motilidad del intestino mediante la activación de neuronas entéricas. En modelos animales del IBS; este puede ser medido convenientemente como una reducción en la tasa de defecación. También son de uso potencial en el tratamiento de la incontinencia urinaria que está asociada

nn172 152
frecuentemente con el IBS. Estos también pueden ser de uso potencial en otros trastornos gastrointestinales, tales como aquellos asociados con la motilidad del intestino superior. Y como antieméticos. En particular, ellos son de uso potencial en el tratamiento de las náuseas y los síntomas gástricos de la enfermedad del reflujo gastroesofágico y la dispepsia. La actividad antiemética está determinada en modelos animales conocidos de emesis inducida por agente citotóxico/ radiación.

Los antagonistas del receptor 5-HT₄ cardíaco específico que impiden la fibrilación atrial y otras arritmias atriales asociadas con el 5-HT, se esperaría que reduzcan la ocurrencia de infarto. (Ver A.J. Kaumman 1990, *Naumyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 342, 619-622, para el método de ensayo en animales apropiado).

La invención así suministra adicionalmente un método de tratamiento del síndrome de intestino irritable, la enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia, arritmias atriales, infarto de ataque isquémico, ansiedad, migraña, enfermedad de de Alzheimer, trastornos de la cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad Parkinson, náusea, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria. Fibrilación atrial, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de la alimentación trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil y/o depresión respiratoria en mamíferos, tales como humanos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal

. n0153 (53)

farmacéuticamente aceptable de ella. En particular el método comprende tratar el IBS o las arritmias atriales e infartos.

Los compuestos de la invención tienen una alta afinidad y especificidad para los receptores serotoninérgicos de 5-HT₄. Estos son capaces de estimular o inhibir, sea a nivel central o periférico, aquellos efectos mediados por la activación de este subtipo de receptor. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden estar definidos como agonistas o agonistas parciales, antagonistas o agonistas inversos novedosos in Vitro e in Vivo de los receptores 5-HT₄. Los receptores de 5-HT₄ pertenecen a la familia de los receptores serotoninérgicos y ellos están entre aquellos más recientemente descubiertos, caracterizados farmacológicamente y clonados. Después de la primera identificación en áreas discretas del SNC de marranitos de guinea, los receptores serotoninérgicos de 5-HT₄ han sido localizados también en otros distritos sea central o periférico (íleo, atrio, esófago, colon, vejiga urinaria y glándulas adrenales) de diferentes especies, incluyendo humanos. La presencia de estos receptores en los diferentes órganos y tejidos, hace posible que los compuestos sean capaces de bloquear los efectos de su hiperestimulación, lo que puede ser usado ventajosamente en el tratamiento y en la profilaxis de diferentes situaciones patológicas.

Así, por ejemplo, ya que la estimulación de los receptores cardiacos atriales de 5-HT₄, aparte de causar efectos positivos inotrópicos y cronotrópicos, es responsable de las arritmias observadas en algunas condiciones experimentales, los

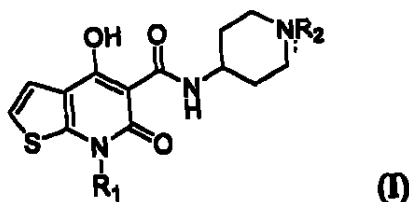
nn154
154

antagonistas de estos receptores pueden ser usados en el tratamiento específico de trastornos del ritmo cardiaco, tales como la fibrilación atrial y otros tipos de arritmias. En el tracto gastrointestinal, ya que los receptores 5-HT₄ median la procinética y la acción secretoria de serotonina, puede sugerir el uso de antagonistas de 5-HT₄ en el tratamiento de trastornos conectados con una motilidad intestinal alterada o secreción intestinal alterada tal como la IBS, más particularmente en aquellas formas de IBS combinadas con estados diarreicos. La presencia de los receptores de 5-HT₄ en el sistema nervioso central de ratas o de humanos puede estar limitada para definir áreas tales como el hipocampus, la corteza frontal, el ganglio basal, y las estructuras límbicas. Los compuestos capaces de controlar una estimulación alterada de los receptores 5-HT₄ en el SNC pueden por lo tanto ser usados en los campos psiquiátrico y neurológico tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome de intestino irritable, enfermedad de parkinson, síndrome de intestino irritable, náuseas, emesis, vómito, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis,, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, o depresión respiratoria. Más aún, ya que ha sido descrito que en los receptores de 5-HT₄ median parcialmente el efecto del 5-HT en el control de la toma de etanol, los antagonistas de 5-HT₄ puede ser útiles en el tratamiento del abuso de alcohol. Los receptores de 5-HT₄ también están involucrados en el control de otras funciones del sistema de

glándulas genitourinarias y adrenales, en donde ellas parecen mediar la liberación de hormonas esteroideas. Consecuentemente, las patologías caracterizadas por una secreción alterada de hormonas o de incontinencia urinaria pueden también ser tratadas con los compuestos capaces de bloquear a los receptores 5-HT₄.

La presente invención se relaciona con el descubrimiento de nuevos compuestos que son moduladores del 5-HT, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, antagonistas y/o SSRI, que pueden ser usados para tratar, prevenir o curar condiciones relacionadas con el 5-HT. En particular se ha encontrado que ciertos compuestos de tienopiridinona son moduladores del receptor 5-HT efectivos, más específicamente moduladores de los receptores 5-HT₄, 5-HT_{4a} y 5-HT_{4e} y/o SSRI.

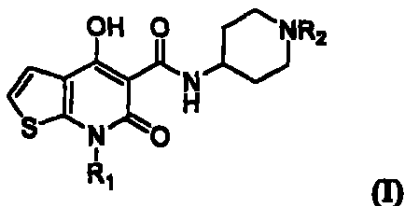
Los compuestos de la invención incluyen aquellos que tienen la fórmula.



En donde

R₁ puede ser etilo o isopropilo; y R₂ pueden ser grupos alquilo opcionalmente sustituidos tales como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, metilciclopropilo, isopropanol, feniletilo; y sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención también incluyen aquellos que tienen la fórmula.



En donde

R₁ puede ser alquilo o alquenilo (C₁-C₈) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C₁-C₈) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado (por ejemplo, CF₃, CF₃-CH₂, CF₃-CF₂-); o un anillo (CH₂)_p-arilo o (CH₂)_p-heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y

R₂ puede ser un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquilacilo (C₁-C₆), ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para R₂ incluyen arilo sustituido o no sustituido; hidroxilo; anillos carbocíclicos (C₁-C₆) sustituidos o no sustituidos; alquilhidroxi (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, alquilalcoxi (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, alquilamino (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, alquilaminoacilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, alquilaminoarilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido.

Grupos R₂ adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo.

..* 00157 157

Los compuestos de la invención también pueden ser antagonistas del receptor de 5-HT, por ejemplo antagonistas del receptor 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas parciales del receptor 5-HT, por ejemplo, agonistas parciales del receptor 5-HT₄, 5-HT_{4a}, 5-HT_{4b}.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, agonistas del receptor 5-HT₄.

En otra modalidad los compuestos de la invención pueden también ser agonistas inversos del receptor 5-HT, por ejemplo, agonistas inversos del receptor 5-HT₄.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II efectiva para tratar enfermedades del sistema nervioso central en un mamífero que sufre de esto, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar enfermedades del sistema nervioso central en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las

fórmulas I o II efectiva para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero que la sufre, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II efectiva para el mejoramiento de la memoria en un mamífero que lo requiere, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para el mejoramiento de la memoria en un mamífero tal como un humano que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II efectiva para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS); y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar el síndrome del intestino irritable (IBS); que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I o II.

nn119 159

Procesos para preparar los compuestos y los intermedios novedosos también están incluidos en la invención.

Los compuestos de la invención son importantes para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones clínicas que están caracterizadas por el exceso o la ausencia de serotonina, por ejemplo, hipofunción o hiperfunción serotoninérgica. Tales condiciones incluyen la esquizofrenia u otros trastornos sicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofrénicos, trastornos esquizoafectivos, trastornos delusionales, trastornos breves sicóticos, trastornos breves sicóticos, trastornos sicóticos compartidos y trastornos sicóticos con delusión o alucinaciones; trastornos gastrointestinales como la enfermedad de Chron, trastornos al alimentarse, neuralgia, y trastornos de adicción; trastornos obsesivos compulsivos, trastornos de pánico, disfunciones sexuales causadas por el sistema nervioso central y perturbaciones del sueño y la absorción del alimento, alcoholismo, dolor, déficit de memoria, depresión unipolar, distimia, depresión bipolar, depresión resistente al tratamiento, depresión en enfermedad médica, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos en la alimentación, fobia social, trastornos disfóricos premenstruales, trastornos en la disposición de ánimo, tales como depresión y más particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos episódicos únicos o recurrentes mayores y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar uno, trastorno bipolar dos y trastorno ciclo químico; trastornos de la ansiedad, tales como trastorno altámico con o sin agorafobia, la

~~180~~

160

agorafobia sin la historia de trastorno del pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias específicas a animales, fobias sociales, trastornos de estrés, incluyendo trastorno de estrés post traumático y trastorno de estrés agudo, y trastornos de ansiedad generalizados; delirio, demencia, y amnesia y otros trastornos cognitivos o neuro degenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la demencia del tipo Alzheimer, demencia vascular, y otras demencias, por ejemplo, debido a la enfermedad del SIDA, trauma en la cabeza. Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, o debido a múltiples etiologías; la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento extra piramidal tales como los trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, por ejemplo, Parkinsonismo inducido neuroléptico, síndrome neuroléptico maligno, distonia aguda neuroléptica inducida, acatigia aguda inducida neuroléptica, disquinesia tardía inducida por neuroléptica y tremor postural inducido por medicamentos; trastornos relacionados con sustancia que surge del uso del alcohol, anfetaminas (o sustancias similares a anfetamina) cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes y propelantes de aerosol, nicotina, opiodes, derivados de fenilglicidina, sedantes, hipnóticos, y ansiolíticos, dichos trastornos relacionados con sustancias incluyen la dependencia y abuso, la intoxicación, el retiro, el delirio de intoxicación, el delirio de retiro, la demencia persistente, trastornos sicóticos, trastornos en el ánimo, trastornos de ansiedad, disfunción sexual y trastornos del sueño; epilepsia; síndrome de Down, enfermedades demielinantes tales como MS y ALS y otros trastornos neuropatológicos tales como neuropatía periférica, por ejemplo

neuropatía diabética o inducida por quimioterapia, y neuralgia post terapéutica, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal y otras neuralgias; y trastornos cerebrales vasculares debido a daño cerebro vascular agudo o crónico tal como infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea o edema cerebral.

Los compuestos de la invención pueden ser usados para el tratamiento de las anteriores condiciones, lo mismo que para vaso dilatación, contracción del músculo liso, bronco constricción, trastornos del cerebro tales como trastornos vasculares, por ejemplo, trastornos en el flujo sanguíneo causado por la vaso dilatación o las enfermedades vaso espásticas tales como angina, dolor de cabeza vascular, migraña y la enfermedad de Reynaud; hipertensión pulmonar e hipertensión sistémica; y trastornos neuropatológicos que incluyen la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer; la modulación del sistema cardiovascular; profilaxis y control de los efectos de ocurrencias de infarto cerebral (Apoplexia cerebri) tales como infarto o isquemia cerebral; y para el control de trastornos del tracto intestinal que son caracterizados por perturbaciones en el sistema serotoninérgico y también por perturbaciones en el metabolismo de carbohidratos.

Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de otras condiciones incluyendo trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofias del reflejo simpático tal como síndrome de hombro/ mano; trastornos de la función de la vejiga tales como cistitis, hiper-reflexia detrusora de vejiga e incontinencia; dolor y nocicepción

nn192

162

atribuible a o asociada con cualquiera de las anteriores condiciones, especialmente de la transmisión del dolor en la migraña.

Para tratar ciertas condiciones puede ser deseado emplear los compuestos de la invención en conjunto con otros agentes farmacológicamente activos. Los compuestos de la invención pueden ser presentados junto con otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial. Tales preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en la forma de empaque gemelos.

Un aspecto adicional de la invención comprende compuestos de la invención en combinación con uno u otro antagonista de 5-HT y/o SSRI, por ejemplo, un antagonista de 5-HT₃ tal como ondansetrón, granisetron, tropisetron, o satisetron. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con un corticosteroide antiinflamatorio, tal como la dexametasona. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con un agente quimioterapéutico tal como un agente alquilante, antimetabolito, inhibidor mitótico o antibiótico citotóxico, como se describió anteriormente. En general, las formas de dosificación usualmente disponibles de los agentes terapéuticos conocidos para uso en combinación serán adecuadas.

De acuerdo con un aspecto adicional o alternativo, la invención suministra compuestos de la invención para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de

~~nn163~~

163

trastornos fisiológicos asociados con el exceso o la ausencia de serotonina, por ejemplo, hipofunción o hiperfunción serotoninérgica.

La invención también suministra métodos para tratar o prevenir trastornos fisiológicos asociados con el exceso o la ausencia de serotonina, por ejemplo, hipofunción o hiperfunción serotoninérgica, dichos métodos comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una composición que comprende un compuesto de la invención.

Para tratar o prevenir la migraña, los compuestos de la invención pueden ser usados en conjunto con otros agentes anti migraña, tales como ergotaminas o 5-HT₁, especialmente sumatriptan o rizatriptan. Similarmente, para tratar hiperalgesia de comportamiento, los compuestos de la invención pueden ser usados en conjunto con un antagonista del d-aspartato de n-metilo (NMDA), tal como dizocilpina.

Los compuestos de la invención y otros agentes farmacológicamente activos pueden ser administrados a un paciente simultáneamente, secuencialmente o en combinación. Se podrá apreciar que cuando se usa una combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente farmacológicamente activo pueden estar en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y ser administrado simultáneamente. Ellos también pueden estar en vehículos farmacéuticos separados tales como formas de dosificación oral convencionales que son tomados

nn154

164

simultáneamente. El término "combinación" se refiere adicionalmente al caso en donde los compuestos se suministran en formas de dosificación separadas y son administrados secuencialmente.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados a pacientes (animales y humanos) que necesitan este tratamiento en dosificaciones que suministrarán una eficacia farmacéutica óptima. Podrá apreciarse que las dosis requeridas para uso en cualquier aplicación particular varían de paciente a paciente, no solamente con el compuesto particular o la composición seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición a ser tratada, la edad y condición del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales que se deben seguir por el paciente, y otros factores que aquellos versados en la técnica podrán reconocer, con la dosificación apropiada siendo aplicada a discreción del médico que lo atiende.

En el tratamiento de una condición asociada con un exceso o ausencia de serotonina, por ejemplo hipofunción o hiperfunción serotoninérgica, un nivel de dosificación apropiado generalmente será de cerca de 0.001 a 50 mg por kg del peso de cuerpo del paciente por día, que puede ser administrada en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación estará entre 0.01 a cerca de 25 mg/kg por día; más preferiblemente cerca de 0.05 a cerca de 10 mg/kg por día. Por ejemplo, en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central, un nivel de dosificación adecuado es de cerca de 0.001 a 10 mg/kg por día, preferiblemente cerca 0.005 a 5 mg/kg por día, y

.. 001985

165

especialmente cerca de 0.01 a 1 mg/kg por día. Los compuestos pueden ser administrados bajo un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente 1 o 2 veces por día.

Podrá apreciarse que la cantidad del compuesto de la invención requerida para el uso en cualquier tratamiento variará no solamente con los compuestos particulares o la composición seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición a ser tratada, y la edad y la condición del paciente, y en ultimas por la opinión del médico que atiende.

Las composiciones y terapias de combinación de la invención pueden ser administradas en combinación con una variedad de excipientes farmacéuticos, incluyendo agentes estabilizadores, vehículos y/o formulaciones de encapsulación como se describe aquí.

Las composiciones acuosas de la presente invención comprenden una cantidad efectiva de los péptidos de la invención, disueltos o dispersos en un portador farmacéuticamente aceptable o un medio acuoso.

"Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones que van contra el paciente cuando son administradas a un animal, o un humano según sea apropiado. "Portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión,

recubrimientos, agentes anti bacteriales y antihongos, agentes retardadores de la absorción e isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para las sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Excepto cualquiera de los medios convencionales o agentes que sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas se puede tener en cuenta. Los ingredientes activos suplementarios también pueden ser incorporados dentro de las composiciones.

Para la administración a humanos, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza como lo requiere los estándares biológicos de la oficina de la FDA.

Las composiciones y las terapias de combinación de la invención en general tendrán que ser formuladas para administración parenteral, por ejemplo, formuladas para inyección vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intralesional o aún vías intraperitoneales. La preparación de una composición acuosa que contiene una composición de la invención o un componente activo o ingrediente activo serán bien conocidos para aquellos versados en la técnica a la luz de la presente divulgación. Típicamente, tales composiciones pueden ser preparadas como inyectables, sea como soluciones líquidas o suspensiones; formas sólidas adecuadas para uso para preparar soluciones o suspensiones luego de la adición de un líquido antes de que la inyección sea preparada; y las preparaciones también pueden ser emulsificadas.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso eyectable incluyen soluciones acuosas estériles; las formulaciones incluyen aceite de ajonjolí, aceite de maní o el propilenglicol acuoso; y polvos estériles para las preparaciones extemporáneas de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe fluir al grado de que exista jeringabilidad fácil. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

Las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden ser preparadas en agua adecuadamente mezclada con un tensoactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden ser preparadas en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de ellos y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones terapéuticas o farmacológicas de la presente invención comprenderán generalmente una cantidad efectiva del componente o componentes de la terapia de combinación, disueltos o dispersos en un medio farmacéuticamente aceptable. El medio o portadores farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antihongos, agentes retardadores de la absorción, y agentes isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para las sustancias

~~111198~~ 168

farmacéuticas activas es bien conocida en la técnica. Ingredientes activos suplementarios también pueden ser incorporados dentro de las composiciones terapéuticas de la presente invención.

La preparación de composiciones farmacéuticas o farmacológicas será conocida para aquellos versados en la técnica a la luz de la presente divulgación. Típicamente, tales composiciones pueden ser preparadas como inyectables, sea como soluciones líquidas o suspensiones; formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en el líquido antes de la inyección; como tabletas u otros sólidos para administración oral; como cápsulas de liberación en el tiempo; o en cualquier otra forma usualmente usada, incluyendo cremas, lociones, enjuagues bucales, inhaladores y similares.

Las soluciones inyectables estériles son preparadas mediante incorporar los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea lo requerido, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones son preparadas mediante incorporar los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos entre aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación con técnicas de secado en vacío y de secado por congelamiento lo que lleva al polvo del ingrediente activo más cualquiera de los ingredientes adicionales

169

deseados desde una solución filtrada estéril previamente de los mismos.

La preparación de más soluciones o soluciones altamente concentradas para inyección intramuscular también se contempla. A ésta respecto, el uso de DMSO como disolvente es preferido ya que esto resulta en una penetración extremadamente rápida, suministrando altas concentraciones del compuesto o los compuestos o agentes activos a una pequeña área.

El uso de formulaciones estériles, tales como enjuagues con base salina, por cirujanos, médicos o trabajadores de la salud para limpiar un área particular en el campo de operación puede también ser útil particularmente. Las formulaciones terapéuticas de acuerdo con la presente invención pueden también ser reconstituidas en la forma de enjuagues bucales, o en conjunto con reactivos antifúngicas. Las formas de inhalación también están visualizadas. Las formulaciones terapéuticas de la invención pueden también ser preparadas en formas adecuadas para administración tópica, tal como en cremas y lociones.

Los preservativos adecuados para uso en tal solución incluyen el cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, clorobutanol, timerosal y similares. Amortiguadores adecuados incluyen el ácido bórico, bicarbonato de sodio y potasio, los boratos de sodio y potasio, carbonato de sodio y potasio, acetato de sodio, bifosfato de sodio y similares, en cantidades suficientes para mantener el pH entre cerca de pH 6 y pH 8, y preferiblemente, entre cerca de pH 7 y pH 7.5. Los agentes de

tonicidad adecuados son el dextran 40, el dextran 70, la dextrosa, glicerina, cloruro de potasio, propilenglicol, cloruro de sodio, y similares, tal que el equivalente cloruro de sodio de la solución oftálmica está en el rango de 0.9 mas o menos 0.2%. Los antioxidantes y estabilizadores adecuados incluyen el bisulfito de sodio, el metabisulfito de sodio, el tiosulfito de sodio, la tiourea y similares. Los agentes humectantes y de clarificación adecuados incluyen el polisorbato 80, el polisorbato 20, el poloxamer 282 y el tiloxapol. Los agentes que incrementan la viscosidad adecuados incluyen el dextran 40, el dextran 70, la gelatina, la glicerina, la hidroxietilcelulosa, la hidroximetilpropilcelulosa, lanolina, metilcelulosa, petrolatum, polietilenglicol, polivinil alcohol, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa y similares.

Luego de la formulación, los terapéuticos serán administrados de una manera compatible con la formulación de dosificación, y en tal cantidad que sea efectivo farmacológicamente. Las formulaciones son fácilmente administradas en una variedad de formas de dosificación, tal como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero cápsulas de liberación de droga y similares también pueden ser empleadas.

En éste contexto, la cantidad de ingrediente activo y el volumen de la composición a ser administrada depende del animal anfitrión que va a ser tratado. Las cantidades precisas del compuesto activo requeridas para la administración dependen del

juicio del practicante o médico y son peculiares a cada individuo.

Un volumen mínimo de una composición requerida para dispersar los compuestos activos es utilizado típicamente. Los regímenes adecuados para la administración también varían, pero podrían ser simplificados mediante administrar inicialmente el compuesto y monitorear los resultados y luego dar dosis adicionales controladas a intervalos adicionales. Por ejemplo, para administración parenteral, una solución acuosa isotónica y amortiguada adecuadamente si es necesario podría prepararse y usarse para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o aún intraperitoneal. Una dosificación podría disolverse en 1 ml de solución NaCl isotónica y agregar 1000 ml de fluido de hipodermólisis o inyectada en el sitio propuesto de infusión, (ver por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences* Edición 15, páginas 1035-1038 y 1570-1580).

En ciertas modalidades, los compuestos activos pueden ser administrados oralmente. Esto es contemplado para agentes que son resistentes en general, o que se han vuelto resistentes, a la proteólisis mediante enzimas digestivas. Tales compuestos son contemplados para incluir agentes modificados o diseñados químicamente; péptidos dextrorotativos; formulaciones de péptido y liposomales en cápsulas de liberación en el tiempo para evitar la degradación de la peptidasa y la lipasa.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y que están formadas con ácidos inorgánicos

tales como, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, bórico, fosfórico, sulfúrico o ácidos fosfóricos, o ácidos orgánicos tales como el acético, oxálico, tartárico, maléico, fumárico, cítrico, succínico, mesílico, mandélico, succínico, benzoico, ascórbico, metanosulfónico, α -ceto glutárico, α -glicerofosfórico, glucosa-1-fosfórico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden ser derivadas de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, o hidróxidos férricos, y tales bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen derivados cuaternarios de los compuestos de fórmula (I) tales como los compuestos cuaternizados mediante compuestos R_x-T en donde R_x es alquilo con C_{1-6} , fenil alquilo con C_{1-6} o cicloalquilo con C_{5-7} , y T es un radical correspondiente a un anión de un ácido. Los ejemplos adecuados de R_x incluyen metilo, etilo y n- e iso-propilo; y bencilo y fenetilo. Ejemplos adecuados de T incluyen haluros, por ejemplo, cloruro, bromuro, o yoduro. Todavía otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales internas tales como N-óxidos.

El portador también puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de ellos, y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede ser mantenida, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensoactivos. La prevención de la

acción de los microorganismos puede tratarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifungosos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, es preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prologada de las composiciones inyectables puede tratarse mediante el uso de composiciones de agentes de retardación de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles son preparadas mediante incorporar los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera seguido por esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones son preparadas mediante incorporar los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos entre aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado por vacío y secado por congelamiento que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado desde una solución filtrada estéril previamente de los mismo.

La preparación de más soluciones o soluciones altamente concentradas para inyección directa también se contemplan, en donde el uso de DMSO como disolvente es visualizado porque resulta es una penetración extremadamente rápida, suministrando altas concentraciones de los agentes activos a áreas pequeñas.

nn174 17A

Luego de la formulación, las soluciones serán administradas de una manera compatible con la formulación de dosis y es tales cantidades para que sean efectivos terapéuticamente. Las formulaciones son administradas fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero las cápsulas de liberación de droga y similares también pueden ser empleadas.

Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo la solución podría ser amortiguada adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido se vuelve isotónico primero con salina o glucosa suficiente. Estas soluciones acuosas particulares son adecuadas especialmente para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, el medio acuoso estéril que puede ser empleado es conocido por aquellos versados en la técnica a la luz de la presente divulgación.

En adición a los compuestos formulados para la administración parenteral, tal como inyección intravenosa o intramuscular, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, tabletas u otros sólidos para administración oral; formulaciones liposomales; cápsulas de liberación en el tiempo; y cualquier otra forma usada corrientemente, incluyendo cremas.

Formulaciones adicionales adecuadas para otros modos de administración incluyen los supositorios. Para los supositorios

los aglomerados y vehículos pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles o triglicéridos; tales supositorios pueden estar formados a partir de mezclas que contienen el ingrediente activo en el rango de 0.5% a 10%, preferiblemente 1%-2%.

Las formulaciones orales incluyen tales excipientes normalmente empleados como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio y similares. Estos compuestos toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación sostenida o polvos.

En ciertas modalidades definidas, las composiciones farmacéuticas orales comprenderán un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable, o ellas pueden estar encerradas en cápsulas de gelatina dura o suave, o pueden estar comprimidas en tabletas, o pueden estar incorporadas directamente con el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden ser incorporados con excipientes y usados en la forma de tabletas comestibles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, galletas y similares. Tales composiciones y preparaciones debería contener por lo menos 0.1% del compuesto activo. El porcentaje de composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede convenientemente estar entre cerca de 2 a cerca de 75% del peso de la unidad, o preferiblemente entre 25-60%. La cantidad de compuestos activos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que una dosificación adecuada será la obtenida.

NO 176 176

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglomerante, una goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz, o gelatina; excipientes, tales como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante, tal como almidón de maíz, almidón de pato, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente endulzante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina pueden ser agregadas o un agente que otrote sabor, tal como la menta, el aceite de gualteria, o sabor de cereza. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, ésta puede contener, en adición a los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o de otra manera que modifican la forma física de la unidad de dosis. Por ejemplo, tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe de elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa como el agente endulzante, metil y propilparabenos como preservativos, una tintura y un saborizante, tal como cereza o sabor a naranja.

Las composiciones farmacéuticas de ésta invención pueden ser usadas en la forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en formas sólidas, semisólidas, o líquidas, que contienen uno o más de los compuestos de la invención, como un ingrediente activo en mezcla con un vehículo orgánico o inorgánico o un excipiente adecuado para aplicaciones externas, enterales, o parenterales. El ingrediente activo puede ser mezclado, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos para tabletas gránulos, cápsulas supositorios, soluciones, emulsiones,

suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para uso. Los vehículos que pueden ser usados son agua, glucosa, lactosa, goma de acacia, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de papa, urea y otros vehículos adecuados para uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida, y en adición agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes y colorantes y perfumes también pueden ser usados. La mezcla del objeto activa está incluida en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado luego del proceso o condición de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal es mezclado con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes para formación de tabletas convencional, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica de la misma. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo está dispersado uniformemente por toda la composición de modo que la composición puede ser subdividida fácilmente en dosis unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación es entonces subdividida en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen entre 0.1 a cerca de

500 mg del ingrediente activo de la invención. Las tabletas o píldoras de la composición novedosa pueden ser recubiertas o compactadas de otra manera para formar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, el último está en la forma de una cubierta sobre el anterior. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o sea retardado en su liberación. Una variedad de materiales pueden ser usados para tales capas entéricas o recubrimientos entéricos, tales como materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como shellac, cetil alcohol y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones de la invención pueden ser incorporadas para administración oralmente o por inyección incluyen soluciones acuosas, adecuadamente jarabes saborizados, suspensiones acuosas o en aceite, y emulsiones con aceites aceptables, tales como de semilla de algodón, el aceite de ajonjolí, el aceite de coco, o el aceite de maní, o con agentes solubilizantes o emulsificantes adecuados para uso intravenoso, lo mismo que en los elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextran, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de ellos y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se estableció anteriormente. Preferiblemente las composiciones son administradas mediante la vía oral o respiratoria nasal para efectos locales o sistémicos. Las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables estériles preferiblemente pueden ser nebulizadas mediante uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar sujeto a una máscara de cara, tienda o máquina de respiración intermitente a presión positiva. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden ser administradas, preferiblemente oral o nasalmente, desde dispositivos que suministren la formulación de una manera adecuada.

Para tratar condiciones clínicas y las enfermedades anotadas anteriormente, los compuestos de ésta invención pueden ser administrados oralmente, tópicamente, parenteralmente, por inhalación por rociado o rectalmente en formulaciones de unidades de dosis que contienen portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y portadores. El término parenteral como se usa aquí incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

nn140 180

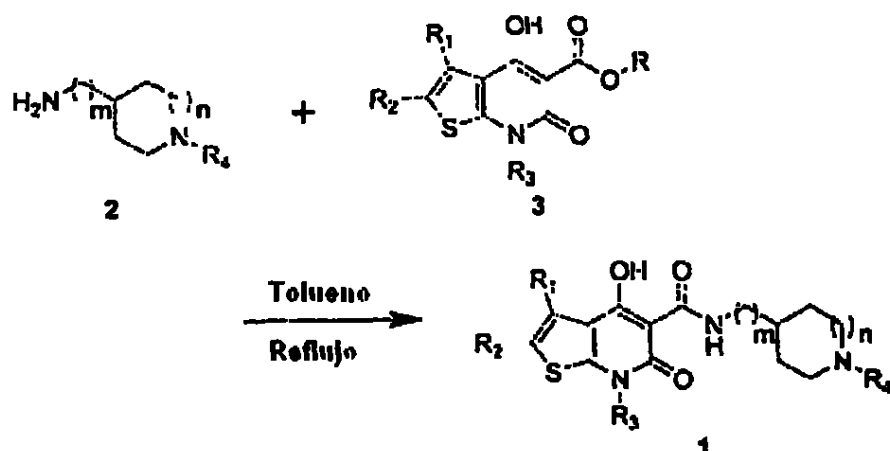
Los métodos para preparar los compuestos de ésta invención son ilustrados en los siguientes esquemas sintéticos y ejemplo. Los esquemas siguientes, los ejemplos y los datos biológicos se dan con propósitos ilustrativos de la invención, pero no limitan el alcance o espíritu de la invención.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE TIENOPIRIDONA NOVEDOSOS

Los compuestos tienopiridinona novedosos de acuerdo con la presente invención fueron sintetizados como se muestra enseguida.

Los compuestos de tienopiridinona novedosos de la estructura general 1 pueden ser sintetizados mediante la reacción de acoplamiento entre la amina 2 y el éster 3 como se muestra en el siguiente esquema 1.

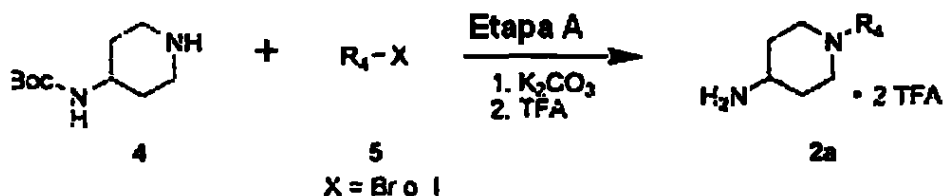
Esquema 1



Más específicamente, los compuestos descritos aquí (en donde $m = 0$ y $n = 1$) fueron sintetizados siguiendo las secuencias de reacción ilustradas en los esquemas 2 y 3. En la etapa A, la N-alquilación de N-Boc-4-aminopiperidina (4) con haluro de alquilo (R_4X , $X = Br$ o I) y carbonato de potasio en DMF fue seguida por

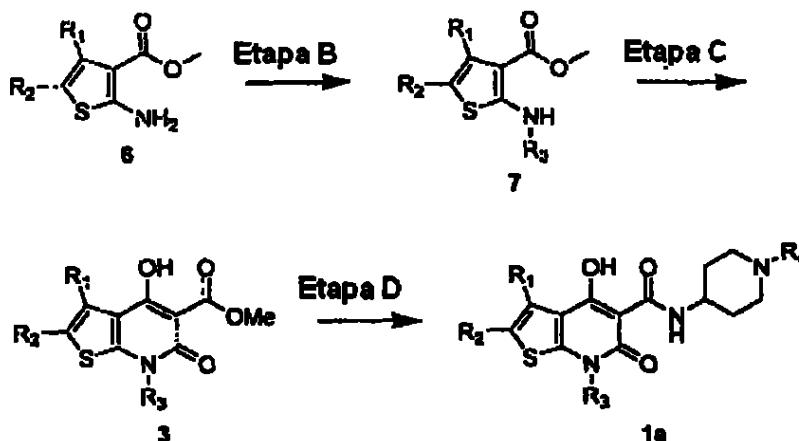
el tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano lo que proporciona las sales bis-TFA de R₄-sustituido 4-aminopiperidina 2a. En general la estructura 1, R₁ y R₂ pueden incluir H; R₃ puede incluir etilo o isopropilo, lo mismo que Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu. R₄ puede incluir Me, Et, n-Pr, i-Pr, CH₂-ciclopropilo, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n-pentilo, bencilo, fenetilo, N-3-hidroxipropilo, N-4-hidroxibutilo, N-2-hidroxipropilo, o N-5-hidroxipentilo.

Esquema 2



En la etapa B, la alquilación reductiva del 2-aminotiofen-3-carboxilato sustituido o no sustituido (6) con un aldehído, una cetona o un dimetoxi cetal proporciona el producto alquilado 7. En la etapa C, 7 fue convertido al éster intermedio 3 en una secuencia de dos etapas: la formación de amida con 3-cloro-3-oxopropionato de etilo y trietilamina seguido por reacción de condensación intramolecular en la presencia de metóxido de sodio. En la etapa D, el éster 3, luego de calentamiento a reflujo en xileno, reacciona con 2a en la presencia de diisopropiletilamina proporcionando Ia.

Esquema 3



Etapa B: Aldehído, cetona o dimetil cetal, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 , TFA, AcOH; Etapa C: $\text{ClC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , entonces NaOMe, MeOH; Etapa D: 2a, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, xileno, reflujo

EXPERIMENTAL

EJEMPLO 1

Sal de clorhidrato de 6,7-Dihidro-N-(1-etilpiperin-4-il)4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

Etapa A: Preparación de 1-etilpiperidin-4-amina

Se agrega yoduro de etilo (0.18 mL, 2.3 mmol) a una suspensión de N-Boc-4-aminopiperidina (0.5 g, 2.5 mmol) y carbonato de potasio (0.69 g, 4.6 mmol) en DMF (10 mL). El mezcla de reacción se agita durante 16 h y concentrada bajo presión reducida. El residuo se disuelve con agua y se extrae con éter; el extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un sólido muy blanco (0.53 g). Este sólido se trata con ácido trifluoroacético (5 mL) en diclorometano (10 mL) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida; el residuo

se co-evapora con hexano para remover el exceso de ácido trifluoroacético para dar el compuesto del título como un aceite café claro.

Etapa B: Preparación de 2-(isopropilamino)tiofeno-3-carboxilato de metilo

A una solución de 2-aminotiofeno-3-carboxilato de metilo (1.76 kg, 11.2 mol) en ácido acético glacial (1.34 kg, 22.3 mol) y diclorometano (8 L) se agrega ácido trifluoroacético (17.8 g, 156 mmol), 2,2-dimetoxipropano (6.83 kg, 65.6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (3.9 kg, 18.4 mol). La mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente, se calma con solución de carbonato de potasio acuoso saturado (13.5 L) durante 3 h y diluida con agua (21 L). La capa orgánica se recolecta y la capa acuosa se extrae con diclorometano (2 x 6 kg). Los extractos combinados se lavan con solución acuosa de cloruro de sodio (10 kg) y concentrados bajo presión reducidas para proporcionar un líquido rojo negruzco oscuro (2.4 kg). Este residuo se purifica sobre una columna de cromatografía flash de gel de sílice de 15-kg eluida con 3% de acetato de etilo-heptano para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (d, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 1.30 (d, 6 H).

Etapa C: Preparación 6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno-[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo

000184 184

A una solución de 2-(isopropilamino)tiofeno-3-carboxilato de metilo (3.50 g, 17.6 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0°C se agrega trietilamina (5.33 g, 52.8 mmol) seguido por 3-cloro-3-oxopropionato (3.96 g, 26.3 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, agitada durante 2 h, concentrada y disuelta en acetato de etilo. Esta solución se lava con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada para proporcionar un residuo aceitoso rojo oscuro (3.50 g). A una solución de éste residuo en metanol (40 mL) a temperatura ambiente se agrega piezas cortadas recientemente de metal de sodio (0.77 g, 33.5 mmol) en porciones que permiten un reflujo suave. Después de que la adición se completo, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disuelve en agua; la solución resultante se lava con diclorometano, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo. El sólido residual se recrystaliza a partir de éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (1.92 g, 41% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 13.84 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.83 (br, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.63 (d, 6 H).

Etapa D: Preparación de 6,7-dihidro-N-(1-etilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

Una solución de 6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno-[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (0.22 g, 0.82 mmol), 1-etilpiperidin-4-amina (0.44 g, 1.24 mmol) y diisopropiletilamina (0.35 mL, 2.48 mmol) en xileno (3 mL) se

185

calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se lava con agua y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna flash de gel de sílice eluida con 3% de metanol-diclorometano para dar el compuesto del título (0.20 g, 67% de rendimiento) como un sólido muy blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10.34 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.01 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.63 (d, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.12 (d, 2 H), 1.81 (q, 2 H), 1.62 (d, 6 H), 1.18 (t, 3 H); MS: m/e 364 (M+H⁺).

EJEMPLO 2

6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo explicado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro de propilo en la etapa A.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10.30 (br s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.00 (br, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.60-1.50 (m, 10 H), 1.60 (d, 6 H), 0.98 (t, 3 H); MS: m/e 378 (M+H⁺).

EJEMPLO 3

N-(1-Butilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro de butilo en la etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.25 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.35 (dd, 2 H), 2.17 (t, 2 H), 2.02 (d, 2 H), 1.73-1.61 (m, 7 H), 1.49 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H); MS: m/e 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 4

6.7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a la diseñado para e ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por 3-yodopropan-1-ol en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.27 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.98 (br, 1 H), 3.82 (t, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.04 (d, 2 H), 1.76-1.62 (m, 10 H); MS: m/e 394 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 5

N-(1-(Ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6.7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2.3-b]piridina-5-carboxamida

187

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por bromuro de ciclopropilmetilo en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.50 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.10 (br, 1 H), 3.91-3.80 (m, 1 H), 2.98-2.30 (m, 4 H), 2.20 (d, 2 H), 1.83-1.52 (m, 4 H), 1.60 (d, 6 H), 0.84-0.80 (m, 1 H), 0.60-0.30 (m, 2 H), 0.20 (m, 2 H); MS: m/e 390 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 6

6,7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)7-isopropil-6-oxotieno[2.3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro de isobutilo en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.27 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.00 (br, 1 H), 2.93 (d, 2 H) 2.60-1.50 (m, 8 H), 1.60 (d, 6 H), 1.24 (m, 1 H) 0.90 (d, 6 H); MS: m/e 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 7

6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)tieno[2.3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por bromuro de fenetilo en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.28 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 6.94 (d, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 2.93 (d, 2 H), 2.82 (dd, 2 H), 2.63 (dd, 2 H), 2.29 (t, 2 H), 2.05 (d, 2 H), 1.76-1.62 (m, 8 H); MS: m/e 440 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 8

6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-pentilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro pentilo en la Etapa A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.23 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.19-1.93 (m, 4 H), 1.72-1.60 (m, 8 H), 1.53-1.43 (m, 2 H), 1.36-1.22 (m, 4 H), 0.89 (t, 3 H); MS: m/e 406 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 9

6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por yoduro de propilo en la Etapa A, y que 2,2-dimetoxipropano fue reemplazado con acetaldehído sin el uso de ácido trifluoroacético en la Etapa B.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.20 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.20 (t, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.89 (t, 3 H); MS: m/e 364 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 10

6.7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il)6-oxo-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

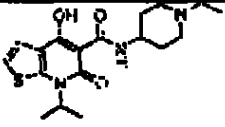
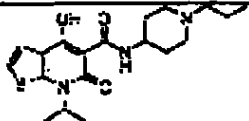
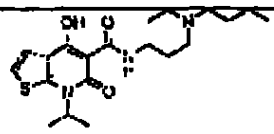
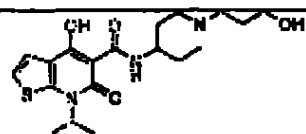
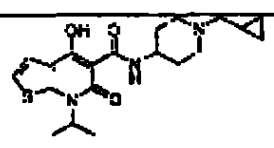
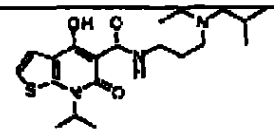
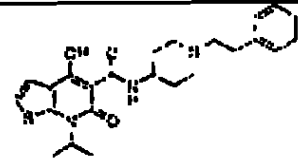
El compuesto del título se sintetiza de una manera similar a lo diseñado para el ejemplo 1 excepto que el yoduro de etilo fue reemplazado por 3-yodopropan-1-ol en la Etapa A y que 2,2-dimetoxipropano fue reemplazado con acetaldehído sin el uso de ácido trifluoroacético en la Etapa B.

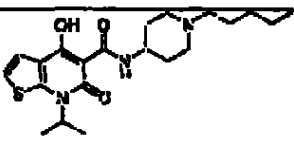
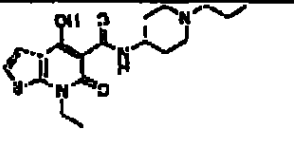
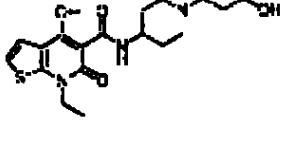
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10.20 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.72-1.62 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H); MS: m/e 380 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Actividad Biológica de los Derivados de Tienopiridinona

Los compuestos de la invención sintetizada anteriormente y su afinidad a los receptores de 5-HT₄, fue determinada. La actividad biológica de los derivados de tienopiridona novedosos se muestran en la in Tabla 1.

Tabla 1: Actividad Biológica de los derivados novedosos de tienopiridinona en el ensayo del receptor 5-HT₄.

Ejemplo	Estructura Química	Nombre Químico	K _i vs 5-HT ₄
1		6,7-Dihidro-N-(1-etilpiperin-4-il) 4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	81 nM
2		6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	33 nM
3		N-(1-Butilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	47 nM
4		6,7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	31 nM
5		N-(1-(Ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	62 nM
6		6,7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	220 nM
7		6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	100 nM

8		6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-iscpropil-6-oxo-N-(1-pentilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	47 nM
9		6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	31 nM
10		6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxiopropil)piperidin-4-il)-6-oxo-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida	100 nM

Estos compuestos novedosos de acuerdo a lo anterior se espera que sen útiles como moduladores del receptor 5-HT₄ activos y selectivos, por ejemplo, en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones clínicas que incluyen la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, nauseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, depresión respiratoria, que so caracterizados por exceso o ausencia de serotonina, por ejemplo, hipofunción o hiperfunción serotoninérgica.

EQUIVALENTES

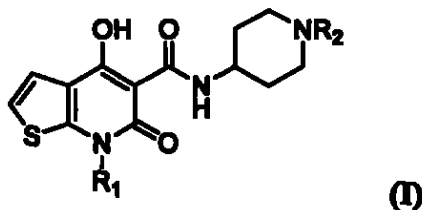
Aquellos versados en la técnica podrán reconocer, o ser capaces de determinar usando no más que la retina de experimentación, numerosos equivalentes a los procedimientos

específicos descritos aquí. Tales equivalentes están considerados dentro del alcance de la invención y están cubiertos por las siguientes reivindicaciones. Diversas sustituciones, alteraciones, y modificaciones pueden ser hechas a la invención sin salirse del espíritu y alcance de la invención como se definió por las reivindicaciones. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de la invención. Los contenidos de todas las referencias, patentes otorgadas, y solicitudes de patente publicadas citadas durante ésta solicitud o en ésta solicitud se incorporan aquí como referencia. Los componentes apropiados, procesos, y métodos de aquellas patentes, solicitudes u otros documentos pueden ser seleccionados por la invención y las modalidades de la misma.

Amended Claim Set for National Stage Filing in PCT/US2005/035935

We Claim:

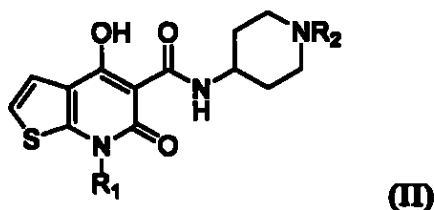
1. A compound having the formula



wherein

- R₁ is ethyl or isopropyl; and
 - R₂ is an optionally substituted alkyl group selected from the group consisting of ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, methylcyclopropyl, isopropanol, and phenylethyl;
 - and pharmaceutically acceptable salts and/or esters thereof.
2. The compound of claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable salt is selected from the group consisting of hydrochloride, maleate, citrate, fumarate, succinate, tartarate, mesylate, sodium, potassium, magnesium, and calcium salts.
3. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor antagonist.
4. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor agonist.
5. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor partial agonist.
6. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT_{4a} receptor partial agonist.
7. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT_{4e} receptor partial agonist.
8. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT_{4a} receptor agonist.
9. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT_{4e} receptor agonist.
10. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor inverse agonist.
11. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat a CNS or peripheral nervous system disorder.

12. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.
13. A method of treating a CNS or peripheral nervous system disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.
14. The method of claim 13, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.
15. A method of treating a CNS or peripheral nervous system disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



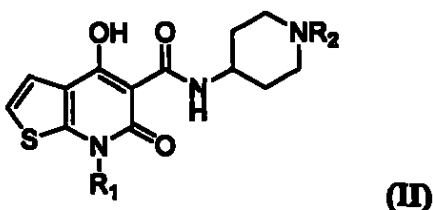
wherein

- R₁ is a (C₁-C₈) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C₁-C₈) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl; or a substituted or unsubstituted (CH₂)_p-aryl or (CH₂)_p-heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

- R_2 is an optionally substituted (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

16. The method of claim 13, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.
17. The method of claim 15, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinesia, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.
18. A method of treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said irritable bowel syndrome.
19. A method of treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



wherein

- R_1 is a (C_1-C_8) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C_1-C_8) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl

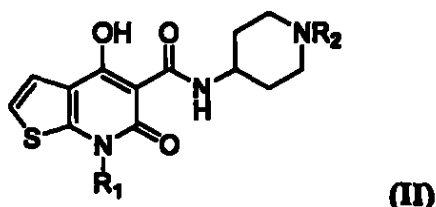
ring; branched or unbranched haloalkyl; or a substituted or unsubstituted $(\text{CH}_2)_p$ -aryl or $(\text{CH}_2)_p$ -heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

- R_2 is an optionally substituted $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

20. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said Alzheimer's disease.

21. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



wherein

- R_1 is a $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ branched or unbranched alkyl or alkenyl; a $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl; or a substituted or unsubstituted $(\text{CH}_2)_p$ -aryl or $(\text{CH}_2)_p$ -heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and
- R_2 is an optionally substituted $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

22. A compound selected from the group consisting of 6,7-dihydro-*N*-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-*N*-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; *N*-(1-Butylpiperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; 6,7-Dihydro-4-hydroxy-*N*-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide;

N-(1-(Cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; 6,7-Dihydro-4-hydroxy- *N*-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-*N*-(1-phenethylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-*N*-(1-pentylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; 6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-6-oxo-*N*-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; and 6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-*N*-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-6-oxo-thieno[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

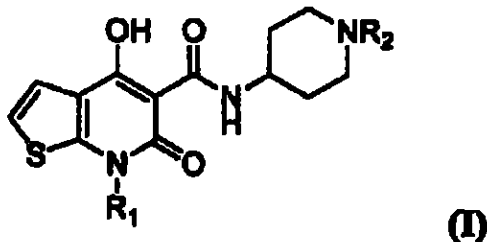
LIBC/2956021

**Conjunto de Reivindicaciones Corregidas para Presentación de Fase
Nacional en PCT/US2005/035935**

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto que tiene la fórmula



en donde

- R₁ es etilo o isopropilo; y
 - R₂ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, metilciclopropilo, isopropanol, feniletilo;
 - y sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de clorhidrato, maleato, citrato, fumarato, succinato, tartarato, mesilato, sales de sodio, potasio, magnesio, y calcio.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un antagonista del receptor de 5-HT₄.

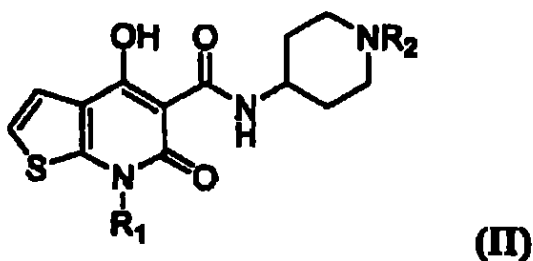
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista del receptor de 5-HT₄.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista parcial del receptor de 5-HT₄.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista parcial del receptor de h5-HT_{4a}.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista parcial del receptor de h5-HT_{4e}.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista del receptor de h5-HT_{4a}.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista del receptor de h5-HT_{4e}.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es un agonista inverso del receptor de 5-HT₄.
11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, en una cantidad efectiva para tratar un trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde dicho SNC o trastorno del sistema nervioso periférico se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de

Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil, y depresión respiratoria.

13. Un método para tratar un trastorno del sistema nervioso periférico o SNC, comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno SNC o de sistema nervioso periférico.
14. El método de la reivindicación 13, en donde dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil y depresión respiratoria.

no 201 201

15. Un método para tratar un trastorno del sistema nervioso periférico o SNC, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II



en donde

- R₁ puede ser alquilo o alquenilo (C₁-C₈) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C₁-C₈) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado; o un anillo (CH₂)_p-arilo o (CH₂)_p-heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y
- R₂ es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, o alquilalcoxi, o alquilacilo (C₁-C₆) ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido

en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.

16. El método de la reivindicación 13, en donde dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome del intestino irritable, enfermedad de

Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad del reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil y depresión respiratoria.

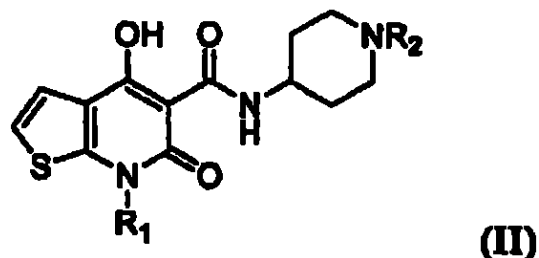
17. El método de la reivindicación 15, en donde dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC se selecciona del grupo que consiste de la enfermedad Alzheimer, trastornos de cognición, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Parkinson, náuseas, emesis, vómitos, proquinesia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia no ulcerosa, depresión, ansiedad, incontinencia urinaria, migraña, arritmia, fibrilación atrial, ataque isquémico, gastritis, trastornos de vaciado gástrico, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales, constipación, disfunción eréctil y depresión respiratoria.

18. Un método para tratar el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicho síndrome del intestino irritable.

19. Un método para tratar el síndrome del intestino irritable, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una

203

composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II



en donde

▪ R₁ es alquilo o alquenilo (C₁-C₈) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C₁-C₈) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado; o un anillo (CH₂)_p-arilo o (CH₂)_p-heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y

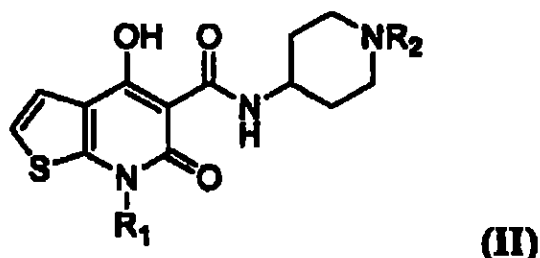
▪ R₂ es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquiacilo (C₁-C₆) ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido,

en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.

20. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad de Alzheimer.

nn2n5
204

21. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II



en donde

- R₁ es alquilo o alquenilo (C₁-C₈) ramificado o no ramificado; un anillo carbocíclico (C₁-C₈) sustituido o no sustituido; un anillo arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; un haloalquilo ramificado o no ramificado; o un anillo (CH₂)_p-arilo o (CH₂)_p-heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde p es 1, 2, 3, o 4; y
- R₂ es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilhidroxi, alquilalcoxi, o alquilacilo (C₁-C₆) ramificado o no ramificado opcionalmente sustituido

en una cantidad efectiva para tratar dicho trastorno del sistema nervioso periférico o SNC.

22. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de 6,7-Dihidro-N-(1-etilpiperin-4-il)4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; 6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-

00285

205

b]piridina-5-carboxamida; N-(1-Butilpiperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; 6,7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxiopropil)piperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; N-(1-(Ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-6,7-dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; 6,7-Dihidro-4-hidroxi-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-7-isopropil-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; 6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; 6,7-Dihidro-4-hidroxi-7-isopropil-6-oxo-N-(1-pentilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; 6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-6-oxo-N-(1-propilpiperidin-4-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida y 6,7-Dihidro-7-etil-4-hidroxi-N-(1-(3-hidroxiopropil)piperidin-4-il)-6-oxotieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; y sales farmacéuticamente aceptables de estos.



US 20060079547A1

nn206

206

(19) United States

(12) Patent Application Publication
Dhanoo et al.

(10) Pub. No.: US 2006/0079547 A1

(43) Pub. Date: Apr. 13, 2006

(34) THIENOPYRIDINONE COMPOUNDS AND
METHODS OF TREATMENT

(22) Filed: Oct. 7, 2004

Publication Classification

(76) Inventors: Dale S. Dhanoo, Wakefield, MA (US);
Oren Becker, Mevaseret Zion (IL);
Silvia Nelman, Herzliya (IL);
Laurence Wu, Woburn, MA (US);
Mercedes Lebera, Concord, MA (US);
Pradyumn Mahanty, Woburn, MA
(US); Yael Marantz, Kadima (IL);
Boaz Inbal, Kfar Shmuel (IL); Sharan
Shacham, Alfey Menashe (IL); Dongli
Chen, Chestnut Hill, MA (US)

(51) Int. Cl.
A61K 31/4743 (2006.01)
C07D 492/02 (2006.01)

(52) U.S. CL. 514/301; 546/114

(57) ABSTRACT

Correspondence Address:
MINTZ, LEVIN, COHN, FERRIS, GLOVSKY
AND POPEO, P.C.
ONE FINANCIAL CENTER
BOSTON, MA 02111 (US)

(21) Appl. No.: 10/960,769

The invention relates to 5-HT₄ receptor agonists and partial agonists. Novel thienopyridinone compounds and synthesis and uses thereof for treating diseases mediated directly or indirectly by 5-HT₄ receptors, are disclosed. Such conditions include Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, anorexia, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, and nonulcer dyspepsia. Methods of preparation and novel intermediates and pharmaceutical salts thereof are also included.

THIENOPYRIDINONE COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT

RELATED APPLICATIONS

[0001] This application is related to copending U.S. patent application Ser. No. _____, entitled "Thienopyridinone Compounds And Methods Of Treatment" and filed on Sep. 30, 2004, the entire contents of which is incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The invention generally relates to the field of serotonin (5-hydroxytryptamine, or 5-HT) receptor modulators, e.g., 5-HT₄ agonists, partial agonists, inverse agonists and antagonists, and more particularly to new thienopyridinone compounds, the synthesis and use of these compounds and their pharmaceutical compositions, e.g., in the treatment, modulation and/or prevention of physiological conditions associated with serotonin action, such as in treating Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease and noncard dyspepsia.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The serotonergic neural system of the brain has been shown to influence a variety of physiologic functions which manifest themselves in a variety of disorders such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, noncard dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, and respiratory depression.

[0004] 5-HT receptor modulators e.g., agonists, partial agonists, inverse agonists and antagonists, and/or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) such as fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline, lomaxepam, imipramine, citalopram, and nortriptyline, may be used for the treatment of the above conditions, as well as for vasodilation, smooth muscle contraction, bronchoconstriction, brain disorders such as vascular disorders such as angina and migraine; and neuropathological disorders including Parkinson's disease and Alzheimer's disease. They also intervene in the regulation of the cerebral circulation and thus represent effective agents for controlling migraine. They are also suitable for the prophylaxis and control of the effects of occurrences of cerebral infarct (Apoplexia cerebri) such as stroke or cerebral ischemia. They are also suitable for the control of disorders of the intestinal tract which are characterized by disturbances of the serotonergic system and also by disturbances of the carbohydrate metabolism. They are suitable for the treatment of gastrointestinal disorders including irritable bowel syndrome.

[0005] Tegaserod, an indazole carboxamide that acts as a 5-HT₄ agonist, has been approved for irritable bowel syndrome (Buchheit et al. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2331-2338; Buchheit et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2326-2330).

[0006] The 5-HT₄ receptors represent a member of the family of receptors with seven transmembrane (7TM) domains coupled to a G-protein which is positively coupled to adenylyl cyclase. The 5-HT₄ receptors are expressed in a wide variety of tissues, including the human brain and the rodent brain, the human, dog, pig and rodent gastro-intestinal tract, and the pig and human heart. In the mammalian brain, the 5-HT₄ receptors contribute to dopamine secretion and regulate learning and long-term memory via the modification of acetylcholine release. In the peripheral tissues, the 5-HT₄ receptors have proven to regulate gastro-intestinal tract motility, intestinal electrolyte secretion, adrenal secretion of corticosteroids, bladder contraction and atrium contractility.

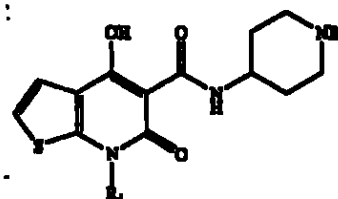
[0007] The 5-HT₄ receptors are involved in a wide variety of central and peripheral disorders, including cardiac arrhythmias and neurodegenerative disorders and more specifically Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, noncard dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, and respiratory depression.

[0008] The development of 5-HT₄ receptor modulators, e.g., agonists, partial agonists, inverse agonists and antagonists, may have therapeutic applications in the central nervous system for treating neuropsychiatric disorders associated with a dysfunction of the central dopaminergic system, such as Parkinson's disease, or for treating anorectic deficiencies as presented in patients suffering from Alzheimer's disease. Such medicines might also be useful for treating peripheral disorders such as irritable bowel syndrome, gastroparesis, urinary incontinence and cardiac arrhythmias. Selective, high affinity, metabolically stable 5-HT₄ receptor modulators that possess good bioavailability, CNS penetration, and good pharmacokinetic properties, e.g., in vivo, are desirable.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0009] The present invention relates to the discovery of new compounds which are 5-HT₄ modulators, e.g., agonists, partial agonists, inverse agonists and antagonists, that can be used for treating, preventing or curing 5-HT-related conditions, such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, gastroparesis, urinary incontinence and cardiac arrhythmias.

[0010] In particular, it has been found that certain thienopyridinone compounds are effective 5-HT₄ receptor partial agonists and/or full agonists and act as antagonists and/or SSRIs. In an embodiment, such compounds include those having the formula



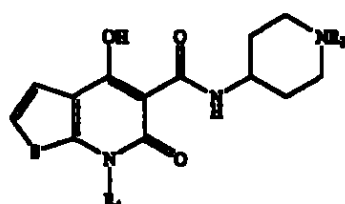
[0011] wherein

[0012] R₁ may be ethyl or isopropyl; and R₂ may be an optionally substituted alkyl group such as ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, methylcyclopropyl, isopropanol, phenylethyl; and pharmaceutically acceptable salts and/or esters thereof.

Apr. 13, 2006

00208

[0013] Compounds of the invention also include those having the formula



[0014] wherein

[0015] R_1 may be (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C_1-C_6) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (e.g., CF_3 , CF_3-CH_2 , CF_3-CF_2); or a substituted or unsubstituted $(CH_2)_p$ -aryl or $(CH_2)_p$ -heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

[0016] R_2 may be an optionally substituted (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group. Suitable substituents on R_2 include substituted or unsubstituted aryl; hydroxyl; (C_1-C_6) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; substituted or unsubstituted (C_1-C_6) alkylhydroxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_6) alkylalkoxy, substituted or unsubstituted (C_1-C_6) alkylamino, substituted or unsubstituted (C_1-C_6) alkylaminoacyl, substituted or unsubstituted (C_1-C_6) alkylaminoaryl.

[0017] Suitable R_2 groups include methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, sec-butyl.

[0018] Compounds of the invention may also be 5-HT receptor modulators, e.g., 5-HT₄ receptor agonists, partial agonists, inverse agonists and/or antagonists.

[0019] In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor agonists, e.g., 5-HT₄ receptor agonists.

[0020] In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor partial agonists, e.g., 5-HT₄ receptor partial agonists.

[0021] In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor inverse agonists, e.g., 5-HT₄ receptor inverse agonists.

[0022] In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor antagonists, e.g., 5-HT₄ receptor antagonists.

[0023] Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective to treat diseases such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, anorexia, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonalcoholic dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraines, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal

disorders, constipation, erectile dysfunction, or respiratory depression, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0024] Another aspect of the invention is a method for treating diseases such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, nausea, anorexia, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonalcoholic dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraines, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, or respiratory depression in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

[0025] Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective to treat Alzheimer's Disease in a mammal suffering therefrom, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0026] Another aspect of the invention is a method for treating Alzheimer's Disease in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

[0027] Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective for memory enhancement in a mammal in need thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0028] Another aspect of the invention is a method for memory enhancement in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

[0029] Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulae I or II effective in treating irritable bowel syndrome (IBS); and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0030] Another aspect of the invention is a method of treating irritable bowel syndrome (IBS) comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulae I or II.

[0031] Processes for preparing the compounds and novel intermediates are also included in the invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0032] The features and other details of the invention will now be more particularly described with reference to the accompanying drawings and pointed out in the claims. It will be understood that particular embodiments described herein are shown by way of illustration and not as limitations of the invention. The principal features of this invention can be employed in various embodiments without departing from the scope of the invention. All parts and percentages are by weight unless otherwise specified.

Definitions

[0033] For convenience, certain terms used in the specification, examples, and appended claims are collected here.

[0034] "5-HT receptor modulator" or "5-HT modulator" includes compounds having effect at the 5-HT₁, 5-HT₂,

5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ or 5-HT₇ receptors, including the subtypes of each receptor type, such as 5-HT_{1A}, B, C, D, E or F; 5-HT_{2A}, B or C; 5-HT_{3A}, B, C, D or E; and 5-HT_{4A} or B. 5-HT modulators may be agonists, partial agonists, inverse agonists, or antagonists.

[0035] "Treating", includes any effect, e.g., lessening, reducing, modulating, or eliminating, that results in the improvement of the condition, disease, disorder, etc.

[0036] "Alkyl" includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups (e.g., methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl), branched-chain alkyl groups (e.g., isopropyl, tert-butyl, isobutyl), cycloalkyl (e.g., alicyclic) groups (e.g., cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl), alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. "Alkyl" further includes alkyl groups which have oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbon atoms. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkyl has six or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C₁-C₆ for straight chain, C₃-C₆ for branched chain), and more preferably four or fewer. Likewise, preferred cycloalkyls have from three to eight carbon atoms in their ring structure, and more preferably have five or six carbons in the ring structure. "C₁-C₆" includes alkyl groups containing one to six carbon atoms.

[0037] The term "alkyl" also includes both "unsubstituted alkyls" and "substituted alkyls", the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carbonyloxy, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfinyl, alkylthio, arylthio, thiocarbonylate, sulfates, alkylsulfonate, sulfonate, sulfonamide, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Cycloalkyls can be further substituted, e.g., with the substituents described above. An "alkylaryl" or an "aralkyl" moiety is an alkyl substituted with an aryl (e.g., phenylmethyl (benzyl)). "Alkyl" also includes the side chains of natural and unnatural amino acids.

[0038] "Aryl" includes groups with aromaticity, including 5- and 6-membered "unconjugated", or single-ring, aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, as well as "conjugated", or multicyclic, systems with at least one aromatic ring. Examples of aryl groups include benzene, phenyl, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, oxazole, isoxazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, and pyrimidine, and the like. Furthermore, the term "aryl" includes multicyclic aryl groups, e.g., tricyclic, bicyclic, e.g., naphthalene, benzoxazole, benzodioxazole, benzothiazole, benzimidazole, benzothienophene, methylenedioxypheyl, quinoline, isoquinoline, naphridine, indole, benzofuran, purine, benzofuran, deazapurine, or indolizine. Those aryl groups having het-

eroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycles", "heterocycles", "heteroaryls" or "heteroaromatics". The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for example, halogen, hydroxyl, alkoxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, arylcarbonyloxy, carbonylate, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfinyl, alkylthio, arylthio, thiocarbonylate, sulfates, alkylsulfonate, sulfonate, sulfonamide, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Aryl groups can also be fused or bridged with alicyclic or heterocyclic rings which are not aromatic so as to form a multicyclic system (e.g., tetralin, methylenedioxypheyl).

[0039] "Alkenyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but that contain at least one double bond. For example, the term "alkenyl" includes straight-chain alkenyl groups (e.g., ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl), branched-chain alkenyl groups, cycloalkenyl (e.g., alicyclic) groups (e.g., cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl), alkyl or alkenyl substituted cycloalkenyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkenyl groups. The term "alkenyl" further includes alkenyl groups which include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbons. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkenyl group has six or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C₂-C₆ for straight chain, C₃-C₆ for branched chain.) Likewise, cycloalkenyl groups may have from three to eight carbon atoms in their ring structure, and more preferably have five or six carbons in the ring structure. The term "C₂-C₆" includes alkenyl groups containing two to six carbon atoms.

[0040] The term "alkynyl" also includes both "unsubstituted alkynyls" and "substituted alkynyls", the latter of which refers to alkynyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more hydrocarbon backbone carbon atoms. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, arylcarbonyloxy, carbonylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfinyl, alkylthio, arylthio, thiocarbonylate, sulfates, alkylsulfonate, sulfonate, sulfonamide, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

[0041] "Alkynyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one triple bond.

For example, "alkynyl" includes straight-chain alkynyl groups (e.g., ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl), branched-chain alkynyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkynyl groups. The term "alkynyl" further includes alkynyl groups having oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbons. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkynyl group has six or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C_2-C_6 for straight chain, C_3-C_6 for branched chain). The term " C_2-C_6 " includes alkynyl groups containing two to six carbon atoms.

[0043] The term "alkynyl" also includes both "unsubstituted alkynyls" and "substituted alkynyls", the latter of which refers to alkynyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more hydrocarbon backbone carbon atoms. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl, amino carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfinyl, alkylthio, arylthio, thiocarbonylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

[0043] Unless the number of carbons is otherwise specified, "lower alkyl" includes an alkyl group, as defined above, but having from one to ten, more preferably from one to six, carbon atoms in its backbone structure. "Lower alkynyl" and "lower alkynyl" have chain lengths of, for example, 2-3 carbon atoms.

[0044] "Acyl" includes compounds and moieties which contain the acyl radical (CH_3CO-) or a carbonyl group. "Substituted acyl" includes acyl groups where one or more of the hydrogen atoms are replaced by for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl, amino carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfinyl, alkylthio, arylthio, thiocarbonylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

[0045] "Acylamino" includes moieties wherein an acyl moiety is bonded to an amino group. For example, the term includes alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido groups.

[0046] "Alkoxyalkyl", "alkylaminoalkyl" and "thioalkoxyalkyl" include alkyl groups, as described above, which further include oxygen, nitrogen or sulfur atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbon atoms, e.g., oxygen, nitrogen or sulfur atoms.

[0047] The term "alkoxy" includes substituted and unsubstituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, butoxy, and pentyloxy groups. Examples of substituted alkoxy groups include halogenated alkoxy groups. The alkoxy groups can be substituted with groups such as alkynyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxy carbonyl, amino carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfinyl, alkylthio, arylthio, thiocarbonylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Examples of halogen substituted alkoxy groups include, but are not limited to, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, and trichloromethoxy.

[0048] The terms "heterocyclyl" or "heterocyclic group" include closed ring structures, e.g., 3- to 10-, or 4- to 7-membered rings, which include one or more heteroatoms. Heterocyclyl groups can be saturated or unsaturated and include pyrrolidine, oxoline, thiolane, piperidine, piperazine, morpholine, lactones, lactams such as azetidinones and pyrrolidinones, sulfams, sulfones, and the like. The heterocyclic ring can be substituted at one or more positions with such substituents as described above, for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy carbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, amino carbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfinyl, alkylthio, arylthio, thiocarbonylate, sulfates, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

[0049] The term "thiocarbonyl" or "thiocarboxy" includes compounds and moieties which contain a carbon connected with a double bond to a sulfur atom.

[0050] The term "ether" includes compounds or moieties which contain an oxygen bonded to two different carbon atoms or heteroatoms. For example, the term includes "alkoxyalkyl" which refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group covalently bonded to an oxygen atom which is covalently bonded to another alkyl group.

[0051] The term "ester" includes compounds and moieties which contain a carbon or a heteroatom bound to an oxygen atom which is bonded to the carbon of a carbonyl group. The term "ester" includes alkoxy carbonyl groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, etc. The alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are as defined above.

[0052] The term "thioether" includes compounds and moieties which contain a sulfur atom bonded to two different carbon or heteroatoms. Examples of thioethers include, but

are not limited to alkthioalkyls, alkthioalkenyls, and alkthioalkynyls. The term "alkthioalkyls" include compounds with an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bonded to a sulfur atom which is bonded to an alkyl group. Similarly, the term "alkthioalkenyls" and "alkthioalkynyls" refer to compounds or moieties wherein an alkyl, alkenyl, or alkynyl group is bonded to a sulfur atom which is covalently bonded to an alkynyl group.

[0053] The term "hydroxy" or "hydroxyl" includes groups with an $-OH$ or $-O^-$.

[0054] The term "halogen" includes fluorine, bromine, chlorine, iodine, etc. The term "perhalogenated" generally refers to a moiety wherein all hydrogens are replaced by halogen atoms.

[0055] "Heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen. Examples of heteroatoms include nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus.

[0056] It will be noted that the structure of some of the compounds of the invention includes asymmetric carbon atoms. It is to be understood accordingly that the isomers arising from such asymmetry (e.g., all enantiomers and diastereomers) are included within the scope of the invention, unless indicated otherwise. Such isomers can be obtained in substantially pure form by classical separation techniques and by stereochemically controlled synthesis. Furthermore, the structures and other compounds and moieties discussed in this application also include all tautomers thereof. Alkenes can include either the E- or Z-geometry, where appropriate.

[0057] "Combination therapy" (or "co-therapy") includes the administration of a 5-HT modulator of the invention and at least a second agent as part of a specific treatment regimen intended to provide the beneficial effect from the co-action of these therapeutic agents. The beneficial effect of the combination includes, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action resulting from the combination of therapeutic agents. Administration of these therapeutic agents in combination typically is carried out over a defined time period (usually minutes, hours, days or weeks depending upon the combination selected). "Combination therapy" may, but generally is not, intended to encompass the administration of two or more of these therapeutic agents as part of separate monotherapy regimens that incidentally and arbitrarily result in the combinations of the present invention. "Combination therapy" is intended to embrace administration of these therapeutic agents in a sequential manner, that is, wherein each therapeutic agent is administered at a different time, as well as administration of these therapeutic agents, or at least two of the therapeutic agents, in a substantially simultaneous manner. Substantially simultaneous administration can be accomplished, for example, by administering to the subject a single capsule having a fixed ratio of each therapeutic agent or in multiple, single capsules for each of the therapeutic agents. Sequential or substantially simultaneous administration of each therapeutic agent can be effected by any appropriate route including, but not limited to, oral routes, intravenous routes, intramuscular routes, and direct absorption through mucous membrane tissues. The therapeutic agents can be administered by the same route or by different routes. For example, a first therapeutic agent of the combination selected may be administered by intravenous injection while the other therapeutic

agents of the combination may be administered orally. Alternatively, for example, all therapeutic agents may be administered orally or all therapeutic agents may be administered by intravenous injection. The sequence in which the therapeutic agents are administered is not narrowly critical. "Combination therapy" also can embrace the administration of the therapeutic agents as described above in further combination with other biologically active ingredients and non-drug therapies (e.g., surgery or radiation treatment.) Where the combination therapy further comprises a non-drug treatment, the non-drug treatment may be conducted at any suitable time so long as a beneficial effect from the co-action of the combination of the therapeutic agents and non-drug treatment is achieved. For example, in appropriate cases, the beneficial effect is still achieved when the non-drug treatment is temporally removed from the administration of the therapeutic agents, perhaps by days or even weeks.

[0058] An "anionic group," as used herein, refers to a group that is negatively charged at physiological pH. Preferred anionic groups include carboxylate, sulfate, sulfonate, sulfinate, sulfamate, tetrazolyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, or phosphorothioate or functional equivalents thereof. "Functional equivalents" of anionic groups are intended to include bioisosteres, e.g., bioisosteres of a carboxylate group. Bioisosteres encompass both classical bioisosteric equivalents and non-classical bioisosteric equivalents. Classical and non-classical bioisosteres are known in the art (see, e.g., Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp. 19-23). A particularly preferred anionic group is a carboxylate.

[0059] The term "heterocyclic group" is intended to include closed ring structures in which one or more of the atoms in the ring is an element other than carbon, for example, nitrogen, or oxygen or sulfur. Heterocyclic groups can be saturated or unsaturated and heterocyclic groups such as pyrrole and furan can have aromatic character. They include fused ring structures such as quinoline and isoquinoline. Other examples of heterocyclic groups include pyridine and purine. Heterocyclic groups can also be substituted at one or more constituent atoms with, for example, a halogen, a lower alkyl, a lower alkenyl, a lower alkynyl, a lower alkythio, a lower alkylamino, a lower alkylcarboxyl, a nitro, a hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, or the like.

[0060] Compounds of the invention may generally be used in the treatment or prophylaxis of gastrointestinal disorders, cardiovascular disorders and CNS disorders. They are of potential interest in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS), in particular the diarrhea aspects of IBS, i.e., these compounds block the ability of 5-HT to stimulate gut motility via activation of enteric neurons. In animal models of IBS, this can be conveniently measured as a reduction of the rate of defecation. They are also of potential use in the treatment of urinary incontinence which is often associated with IBS. They may also be of potential use in other gastrointestinal disorders, such as those associated with upper gut motility, and as anti-emetics. In particular, they are of potential use in the treatment of the nausea and gastric symptoms of gastro-esophageal reflux disease and dyspepsia. Anti-emetic activity is determined in known animal models of cytotoxic-agent/radiation induced emesis.

[0061] Specific cardiac 5-HT₄ receptor antagonists which prevent atrial fibrillation and other atrial arrhythmias associated with 5-HT, would also be expected to reduce occurrence of stroke (see A. J. Kaumann 1990, *Newways-Schmiedeleberg's Arch. Pharmacol.* 342, 619-622, for appropriate animal test method).

[0062] The invention thus further provides a method of treatment of irritable bowel syndrome, gastro-esophageal reflux disease, dyspepsia, atrial arrhythmias, stroke and ischemic stroke, anxiety, migraine, Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, atrial fibrillation, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and/or respiratory depression in mammals, such as humans, which comprises the administration of an effective amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In particular, the method comprises treatment of IBS or atrial arrhythmias and stroke.

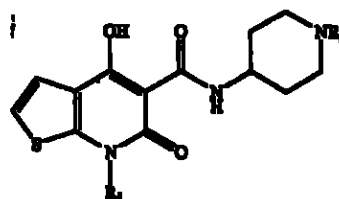
[0063] The compounds of the invention have a high affinity and specificity for 5-HT₄ serotonergic receptors. They are able to stimulate or inhibit, either at central or peripheral level, those effects mediated by the activation of this receptor subtype. Therefore, the compounds of the invention may be defined as novel agonists or partial agonists, antagonists or inverse agonists in vitro and in vivo of 5-HT₄ receptors. 5-HT₄ receptors belong to the family of serotonergic receptors and they are among those more recently discovered, pharmacologically characterized and cloned. After the first identification in discrete areas of guinea-pig CNS, the 5-HT₄ serotonergic receptors have been localized also in other districts, either central or peripheral (ileum, strium, esophagus, colon, urinary bladder and adrenal glands) of different species, including humans. The presence of these receptors in different organs and tissues, make it possible that compounds able to block the effects of their hyperstimulation, may be advantageously used in the treatment and in the prophylaxis of different pathological situations.

[0064] Thus, for example, since the stimulation of 5-HT₄ atrial cardiac receptors, besides causing inotropic and chronotropic positive effects, is responsible for arrhythmias observed in some experimental conditions, antagonists to these receptors may be used in the specific treatment of cardiac rhythm disorders, such as atrial fibrillation and other types of arrhythmias. In the gastro-intestinal tract, since the 5-HT₄ receptors mediate the prokinetic and secretory action of serotonin, it can be suggested the use of 5-HT₄ antagonists in the treatment of disorders connected to an altered intestinal motility or secretion such as IBS, more particularly in those forms of IBS combined to diarrheic states. The presence of 5-HT₄ receptors in the central nervous system of either rat or humans may be limited to defined areas such as hippocampus, frontal cortex, basal ganglia and limbic structures. Compounds able to control an altered stimulation of the 5-HT₄ receptors in the CNS may therefore be used in the psychiatric and neurological fields such as Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, irritable bowel syndrome, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, non-ulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke,

gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, or respiratory depression. Moreover, since it has been described that 5-HT₄ receptors partially mediate the effect of 5-HT in controlling ethanol intake, 5-HT₄ antagonists might be useful in the treatment of alcohol abuse. 5-HT₄ receptors are also involved in the control of other functions of the genitourinary and adrenal glands system, where they seem to mediate the release of steroidal hormones. Consequently, pathologies characterized by an altered secretion of hormones or urinary incontinence might be also treated with compounds able to block the 5-HT₄ receptors.

[0065] The present invention relates to the discovery of new compounds which are 5-HT modulators, e.g., agonists, partial agonists, antagonists, and/or SSRIs, that can be used for treating, preventing or curing 5-HT-related conditions. In particular, it has been found that certain thienopyridinone compounds are effective 5-HT receptor modulators, more specifically 5-HT₄, 5-HT₂, and 5-HT₁ receptor modulators and/or SSRIs.

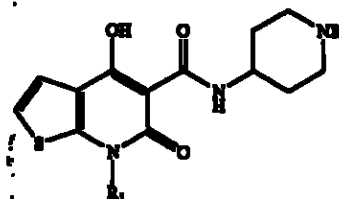
[0066] Compounds of the invention include those having the formula



[0067] wherein

[0068] R₁ may be ethyl or isopropyl; and R₂ may be an optionally substituted alkyl group such as ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, methylcyclopropyl, isopropanol, phenylethyl; and pharmaceutically acceptable salts and/or esters thereof.

[0069] Compounds of the invention also include those having the formula



[0070] wherein

[0071] R₁ may be (C₁-C₆) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C₁-C₆) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (e.g., CF₃, CF₂-CH₃, CF₂-CF₂-); or a substituted or unsubstituted (CH₂)_p-aryl or (CH₂)_p-heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

[0072] R_2 may be an optionally substituted (C_1 - C_6) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group. Suitable substituents on R_2 include substituted or unsubstituted aryl; hydroxyl; (C_1 - C_6) substituted or unsubstituted carbocyclic rings; substituted or unsubstituted (C_1 - C_6)alkylhydroxy, substituted or unsubstituted (C_1 - C_6)alkylalkoxy, substituted or unsubstituted (C_1 - C_6)alkylamino, substituted or unsubstituted (C_1 - C_6)alkylaminosulfonyl, substituted or unsubstituted (C_1 - C_6)alkylaminocarbonyl.

[0073] Suitable R_2 groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl.

[0074] Compounds of the invention may also be 5-HT receptor antagonists, e.g., 5-HT₄ receptor antagonists.

[0075] In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor partial agonists, e.g., 5-HT₄, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} receptor partial agonists.

[0076] In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor agonists, e.g., 5-HT₄ receptor agonists.

[0077] In another embodiment compounds of the invention may also be 5-HT receptor inverse agonists, e.g., 5-HT₄ receptor inverse agonists.

[0078] Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulas I or II effective to treat diseases of the central nervous system in a mammal suffering therefrom, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0079] Another aspect of the invention is a method for treating diseases of the central nervous system in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulas I or II.

[0080] Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulas I or II effective to treat Alzheimer's Disease in a mammal suffering therefrom, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0081] Another aspect of the invention is a method for treating Alzheimer's Disease in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulas I or II.

[0082] Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulas I or II effective for memory enhancement in a mammal in need thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0083] Another aspect of the invention is a method for memory enhancement in a mammal such as a human comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulas I or II.

[0084] Another aspect of the invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound according to Formulas I or II effective in treating irritable bowel syndrome (IBS); and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0085] Another aspect of the invention is a method of treating irritable bowel syndrome (IBS) comprising admin-

istering a therapeutically effective amount of a compound according to Formulas I or II.

[0086] Processes for preparing the compounds and novel intermediates are also included in the invention.

[0087] The compounds of the invention are valuable for treating a wide variety of clinical conditions which are characterized by serotonin excess or absence, e.g., serotonergic hypofunction or hyperfunction. Such conditions include schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophrenic disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders and psychotic disorders with delusions or hallucinations; gastrointestinal disorders like Crohn's disease, eating disorders, neuralgia, and addiction disorders; obsessive compulsive disorders, panic disorders, sexual dysfunctions caused by the central nervous system and disturbances in sleep and the absorption of food, alcoholism, pain, memory deficits, unipolar depression, dysthymia, bipolar depression, treatment-resistant depression, depression in the medically ill, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, eating disorders, social phobia, premenstrual dysphoric disorder, mood disorders, such as depression or more particularly depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders and dysthymic disorders, or bipolar disorders, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, e.g., specific animal phobias, social phobias, stress disorders including post-traumatic stress disorder and acute stress disorder, and generalized anxiety disorders; delirium, dementia, and amnesic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; Parkinson's disease and other extrapyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor; substance-related disorders arising from the use of alcohol, amphetamines (or amphetamine-like substances) caffeine, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants and aerosol propellants, nicotine, opioids, phenylglycidine derivatives, sedatives, hypnotics, and anxiolytics, which substance-related disorders include dependence and abuse, intoxication, withdrawal, intoxication delirium, withdrawal delirium, persisting dementia, psychotic disorders, mood disorders, anxiety disorders, sexual dysfunction and sleep disorders; epilepsy; Down's syndrome; demyelinating diseases such as MS and ALS and other neuropathological disorders such as peripheral neuropathy, for example diabetic and chemotherapy-induced neuropathy, and postherpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, segmental or intercostal neuralgia and other neuralgias; and cerebral vascular disorders due to acute or chronic cerebrovascular damage such as cerebral infarction, subarachnoid hemorrhage or cerebral edema.

[0088] Compounds of the invention may be used for the treatment of the above conditions, as well as for vasodila-

tion, smooth muscle contraction, bronchoconstriction, brain disorders such as vascular disorders, e.g., blood flow disorders caused by vasodilation and vasoconstrictive diseases such as angina, vascular headache, migraine and Reynaud's disease; pulmonary hypertension and systemic hypertension; and neuropathological disorders including Parkinson's disease and Alzheimer's disease; modulation of the cardiovascular system; prophylaxis and control of the effects of occurrences of cerebral infarct (Apoplexia cerebri) such as stroke or cerebral ischemia; and for the control of disorders of the intestinal tract which are characterized by disturbances of the serotonergic system and also by disturbances of the carbohydrate metabolism.

[0089] The compounds may also be useful in treating a variety of other conditions including stress-related somatic disorders; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome; disorders of bladder function such as cystitis, bladder detrusor hyper-reflexia and incontinence; and pain or nociception attributable to or associated with any of the foregoing conditions, especially pain transmission in migraine.

[0090] For treating certain conditions it may be desirable to employ the compounds of the invention in conjunction with another pharmacologically active agent. The compounds of the invention may be presented together with another therapeutic agent as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use. Such combined preparations may be, for example, in the form of a twin pack.

[0091] A further aspect of the invention comprises compounds of the invention in combination with a or another 5-HT antagonist and/or SSRI, e.g., a 5-HT₂ antagonist such as ondansetron, granisetron, tropisetron or zolisetron. Additionally, the compounds of the invention may be administered in combination with an anti-inflammatory corticosteroid, such as dexamethasone. Furthermore, the compounds of the invention may be administered in combination with a chemotherapeutic agent such as an alkylating agent, antimetabolite, mitotic inhibitor or cytotoxic antibiotic, as described above. In general, the currently available dosage forms of the known therapeutic agents for use in such combinations will be suitable.

[0092] According to a further or alternative aspect, the invention provides compounds of the invention for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of physiological disorders associated with serotonin excess or absence, e.g., serotonergic hypofunction or hyperfunction.

[0093] The invention also provides methods for treating or preventing physiological disorders associated with serotonin excess or absence, e.g., serotonergic hypofunction or hyperfunction, which method comprises administration to a patient in need thereof of an effective amount of a compound of the invention or a composition comprising a compound of the invention.

[0094] For treating or preventing migraine, the compounds of the invention may be used in conjunction with other anti-migraine agents, such as ergotamines or 5-HT₁ agonists, especially sumatriptan or rizatriptan. Likewise, for treating behavioral hyperalgesia, the compounds of the invention may be used in conjunction with an antagonist of N-methyl D-aspartate (NMDA), such as dizocilpine.

[0095] The compounds of the invention and the other pharmacologically active agent may be administered to a patient simultaneously, sequentially or in combination. It will be appreciated that when using a combination of the invention, the compound of the invention and the other pharmacologically active agent may be in the same pharmaceutically acceptable carrier and therefore administered simultaneously. They may be in separate pharmaceutical carriers such as conventional oral dosage forms which are taken simultaneously. The term "combination" further refers to the case where the compounds are provided in separate dosage forms and are administered sequentially.

[0096] The compounds of the invention may be administered to patients (animals and humans) in need of such treatment in dosages that will provide optimal pharmaceutical efficacy. It will be appreciated that the dose required for use in any particular application will vary from patient to patient, not only with the particular compound or composition selected, but also with the route of administration, the nature of the condition being treated, the age and condition of the patient, concurrent medication or special diets then being followed by the patient, and other factors which those skilled in the art will recognize, with the appropriate dosage ultimately being at the discretion of the attendant physician.

[0097] In the treatment of a condition associated with a serotonin excess or absence, e.g., serotonergic hypofunction or hyperfunction, an appropriate dosage level will generally be about 0.001 to 50 mg per kg patient body weight per day, which may be administered in single or multiple doses. Preferably, the dosage level will be about 0.01 to about 25 mg/kg per day; more preferably about 0.05 to about 10 mg/kg per day. For example, in the treatment or prevention of a disorder of the central nervous system, a suitable dosage level is about 0.001 to 10 mg/kg per day, preferably about 0.005 to 5 mg/kg per day, and especially about 0.01 to 1 mg/kg per day. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, preferably once or twice per day.

[0098] It will be appreciated that the amount of the compound of the invention required for use in any treatment will vary not only with the particular compounds or composition selected but also with the route of administration, the nature of the condition being treated, and the age and condition of the patient, and will ultimately be at the discretion of the attendant physician.

[0099] The compositions and combination therapies of the invention may be administered in combination with a variety of pharmaceutical excipients, including stabilizing agents, carriers and/or encapsulation formulations as described herein.

[0100] Aqueous compositions of the present invention comprise an effective amount of the peptides of the invention, dissolved or dispersed in a pharmaceutically acceptable carrier or aqueous medium.

[0101] "Pharmaceutically or pharmacologically acceptable" include molecular entities and compositions that do not produce an adverse, allergic or other untoward reaction when administered to an animal, or a human, as appropriate. "Pharmaceutically acceptable carrier" includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents and

215

the like. The use of such media and agents for pharmaceutical active substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic compositions is contemplated. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the compositions.

[0102] For human administration, preparations should meet sterility, pyrogenicity, general safety and purity standards as required by FDA Office of Biologics standards.

[0103] The compositions and combination therapies of the invention will then generally be formulated for parenteral administration, e.g., formulated for injection via the intravenous, intramuscular, subcutaneous, intraleisional, or even intraperitoneal routes. The preparation of an aqueous composition that contains a composition of the invention or an active component or ingredient will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure. Typically, such compositions can be prepared as injectables, either as liquid solutions or suspensions; solid forms suitable for using to prepare solutions or suspensions upon the addition of a liquid prior to injection can also be prepared; and the preparations can also be emulsified.

[0104] The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions; formulations including sesame oil, peanut oil or aqueous propylene glycol; and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms, such as bacteria and fungi.

[0105] Solutions of active compounds as free base or pharmacologically acceptable salts can be prepared in water suitably mixed with a surfactant, such as hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, and mixtures thereof and in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

[0106] Therapeutic or pharmacological compositions of the present invention will generally comprise an effective amount of the component(s) of the combination therapy, dissolved or dispersed in a pharmaceutically acceptable medium. Pharmaceutically acceptable media or carriers include any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents and the like. The use of such media and agents for pharmaceutical active substances is well known in the art. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the therapeutic compositions of the present invention.

[0107] The preparation of pharmaceutical or pharmacological compositions will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure. Typically, such compositions may be prepared as injectables, either as liquid solutions or suspensions; solid forms suitable for solution in, or suspension in, liquid prior to injection; as tablets or other solids for oral administration; as time release capsules; or in any other form currently used, including creams, lotions, mouthwashes, inhalants and the like.

[0108] Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compounds in the required amount in the appropriate solvent with various of the other ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the various sterilized active ingredients into a sterile vehicle which contains the basic dispersion medium and the required other ingredients from those enumerated above. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum-drying and freeze-drying techniques which yield a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from a previously sterile-filtered solution thereof.

[0109] The preparation of more, or highly, concentrated solutions for intramuscular injection is also contemplated. In this regard, the use of DMSO as solvent is preferred as this will result in extremely rapid penetration, delivering high concentrations of the active compound(s) or agent(s) to a small area.

[0110] The use of sterile formulations, such as saline-based washes, by surgeons, physicians or health care workers to cleanse a particular area in the operating field may also be particularly useful. Therapeutic formulations in accordance with the present invention may also be reconstituted in the form of mouthwashes, or in conjunction with antifungal reagents. Inhalant forms are also envisioned. The therapeutic formulations of the invention may also be prepared in forms suitable for topical administration, such as in creams and lotions.

[0111] Suitable preservatives for use in such a solution include benzalkonium chloride, benzethonium chloride, chlorobutanol, thimerosal and the like. Suitable buffers include boric acid, sodium and potassium bicarbonate, sodium and potassium borates, sodium and potassium carbonate, sodium acetate, sodium bisphosphate and the like, in amounts sufficient to maintain the pH at between about pH 6 and pH 8, and preferably, between about pH 7 and pH 7.5. Suitable tonicity agents are dextran 40, dextran 70, dextrose, glycerin, potassium chloride, propylene glycol, sodium chloride, and the like, such that the sodium chloride equivalent of the ophthalmic solution is in the range 0.9 plus or minus 0.2%. Suitable antioxidants and stabilizers include sodium bisulfite, sodium metabisulfite, sodium thiosulfite, thiourea and the like. Suitable wetting and clarifying agents include polysorbate 80, polysorbate 20, poloxamer 282 and tyloxpol. Suitable viscosity-increasing agents include dextran 40, dextran 70, gelatin, glycerin, hydroxyethylcellulose, hydroxymethylpropylcellulose, lanolin, methylcellulose, petrolatum, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose and the like.

[0112] Upon formulation, therapeutics will be administered in a manner compatible with the dosage formulation, and in such amount as is pharmacologically effective. The formulations are easily administered in a variety of dosage forms, such as the type of injectable solutions described above, but drug release capsules and the like can also be employed.

[0113] In this context, the quantity of active ingredient and volume of composition to be administered depends on the host animal to be treated. Precise amounts of active compound required for administration depend on the judgment of the practitioner and are peculiar to each individual.

216

[0114] A minimal volume of a composition required to disperse the active compounds is typically utilized. Suitable regimes for administration are also variable, but would be typified by initially administering the compound and monitoring the results and then giving further controlled doses at further intervals. For example, for parenteral administration, a suitably buffered, and if necessary, isotonic aqueous solution would be prepared and used for intravenous, intramuscular, subcutaneous or even intraperitoneal administration. One dosage could be dissolved in 1 ml of isotonic NaCl solution and either added to 1000 ml of hypodermolytic fluid or injected at the proposed site of infusion, (see for example, *Rowington's Pharmaceutical Sciences* 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580).

[0115] In certain embodiments, active compounds may be administered orally. This is contemplated for agents which are generally resistant, or have been rendered resistant, to proteolysis by digestive enzymes. Such compounds are contemplated to include chemically designed or modified agents; dextrorotatory peptides; and peptide and liposomal formulations in time release capsules to avoid peptidase and lipase degradation.

[0116] Pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts and which are formed with inorganic acids such as, for example, hydrochloric, hydrobromic, boric, phosphoric, sulfuric acids or phosphoric acids, or such organic acids as acetic, oxalic, tartaric, maleic, fumaric, citric, succinic, mesylic, mandelic, succinic, benzoic, ascorbic, methanesulphonic, α -keto glutaric, α -glycerophosphoric, glucose-1-phosphoric acids and the like. Salts formed with the free carboxyl groups can also be derived from inorganic bases such as, for example, sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, or ferric hydroxides, and such organic bases as isopropylamine, trimethylamine, histidine, procaine and the like. Other examples of pharmaceutically acceptable salts include quaternary derivatives of the compounds of formula (1) such as the compounds quarternized by compounds R_n-T wherein R_n is C_{1-4} alkyl, phenyl- C_{1-4} alkyl or C_{3-7} cycloalkyl, and T is a radical corresponding to an anion of an acid. Suitable examples of R_n include methyl, ethyl and *n*- and *iso*-propyl; and benzyl and phenethyl. Suitable examples of T include halide, e.g., chloride, bromide or iodide. Yet other examples of pharmaceutically acceptable salts also include internal salts such as N-oxides.

[0117] The carrier can also be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, and liquid polyethylene glycol, and the like), suitable mixtures thereof, and vegetable oils. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersion and by the use of surfactants. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, acetic acid, thimerosal, and the like. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions can be brought about by the use in the compositions of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

[0118] Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compounds in the required amount in the

appropriate solvent with various of the other ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the various sterilized active ingredients into a sterile vehicle which contains the basic dispersion medium and the required other ingredients from those enumerated above. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum-drying and freeze drying techniques which yield a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from a previously sterile-filtered solution thereof.

[0119] The preparation of more, or highly, concentrated solutions for direct injection is also contemplated, where the use of DMSO as solvent is envisioned to result in extremely rapid penetration, delivering high concentrations of the active agents to a small area.

[0120] Upon formulation, solutions will be administered in a manner compatible with the dosage formulation and in such amount as is therapeutically effective. The formulations are easily administered in a variety of dosage forms, such as the type of injectable solutions described above, but drug release capsules and the like can also be employed.

[0121] For parenteral administration in an aqueous solution, for example, the solution should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. In this connection, sterile aqueous media which can be employed will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure.

[0122] In addition to the compounds formulated for parenteral administration, such as intravenous or intramuscular injection, other pharmaceutically acceptable forms include, e.g., tablets or other solids for oral administration; liposomal formulations; time-release capsules; and any other form currently used, including creams.

[0123] Additional formulations suitable for other modes of administration include suppositories. For suppositories, traditional binders and carriers may include, for example, polyalkylene glycols or triglycerides; such suppositories may be formed from mixtures containing the active ingredient in the range of 0.5% to 10%, preferably 1%-2%.

[0124] Oral formulations include such normally employed excipients as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharine, cellulose, magnesium carbonate and the like. These compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, sustained release formulations or powders.

[0125] In certain defined embodiments, oral pharmaceutical compositions will comprise an inert diluent or unpalatable edible carrier, or they may be enclosed in hard or soft shell gelatin capsule, or they may be compressed into tablets, or they may be incorporated directly with the food of the diet. For oral therapeutic administration, the active compounds may be incorporated with excipients and used in the form of ingestible tablets, buccal tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, and the like. Such compositions and preparations should contain at least 0.1% of active compound. The percentage of the compositions and

preparations may, of course, be varied and may conveniently be between about 2 to about 75% of the weight of the unit, or preferably between 25-60%. The amount of active compounds in such therapeutically useful compositions is such that a suitable dosage will be obtained.

[0126] The tablets, troches, pills, capsules and the like may also contain the following: a binder, as gum tragacanth, acacia, cornstarch, or gelatin; excipients, such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent, such as corn starch, potato starch, alginic acid and the like; a lubricant, such as magnesium stearate; and a sweetening agent, such as sucrose, lactose or saccharin may be added or a flavoring agent, such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier. Various other materials may be present as coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets, pills, or capsules may be coated with shellac, sugar or both. A syrup of elixir may contain the active compounds sucrose as a sweetening agent methyl and propylparaben preservatives, a dye and flavoring, such as cherry or orange flavor.

[0127] The pharmaceutical compositions of this invention may be used in the form of a pharmaceutical preparation, for example, in solid, semisolid or liquid form, which contains one or more of the compound of the invention, as an active ingredient, in admixture with an organic or inorganic carrier or excipient suitable for external, external or parenteral applications. The active ingredient may be compounded, for example, with the usual non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers for tablets, pellets, capsules, suppositories, solutions, emulsions, suspensions, and any other form suitable for use. The carriers which can be used are water, glucose, lactose, gum acacia, gelatin, mannitol, starch paste, magnesium trisilicate, talc, corn starch, keratin, colloidal silica, potato starch, urea and other carriers suitable for use in manufacturing preparations, in solid, semisolid, or liquid form, and in addition auxiliary, stabilizing, thickening and coloring agents and perfumes may be used. The active object compound is included in the pharmaceutical composition in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of the disease.

[0128] For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier, e.g., conventional tableting ingredients such as corn starch, lactose, sucrose, sorbitol, talc, stearic acid, magnesium stearate, dicalcium phosphate or gums, and other pharmaceutical diluents, e.g., water, to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the invention, or a non-toxic pharmaceutically acceptable salt thereof. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, it is meant that the active ingredient is dispersed evenly throughout the composition so that the composition may be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation composition is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from 0.1 to about 500 mg of the active ingredient of the invention. The tablets or pills of the novel composition can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two

components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permits the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol and cellulose acetate.

[0129] The liquid forms in which the compositions of the invention may be incorporated for administration orally or by injection include aqueous solution, suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and emulsions with acceptable oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil or peanut oil, or with a solubilizing or emulsifying agent suitable for intravenous use, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles. Suitable dispersing or suspending agents for aqueous suspensions include synthetic and natural gums such as tragacanth, acacia, alginate, dextran, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone or gelatin.

[0130] Compositions for inhalation or insufflation include solutions and suspensions in pharmaceutically acceptable, aqueous or organic solvents, or mixtures thereof, and powders. The liquid or solid compositions may contain suitable pharmaceutically acceptable excipients as set out above. Preferably the compositions are administered by the oral or nasal respiratory route for local or systemic effect. Compositions in preferably sterile pharmaceutically acceptable solvents may be nebulized by use of inert gases. Nebulized solutions may be breathed directly from the nebulizing device or the nebulizing device may be attached to a face mask, tent or intermittent positive pressure breathing machine. Solution, suspension or powder compositions may be administered, preferably orally or nasally, from devices which deliver the formulation in an appropriate manner.

[0131] For treating clinical conditions and diseases noted above, the compound of this invention may be administered orally, topically, parenterally, by inhalation spray or rectally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques.

[0132] Methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the following synthetic schemes and example(s). The following schemes, examples and biological data are given for the purpose of illustrating the invention, but not for limiting the scope or spirit of the invention.

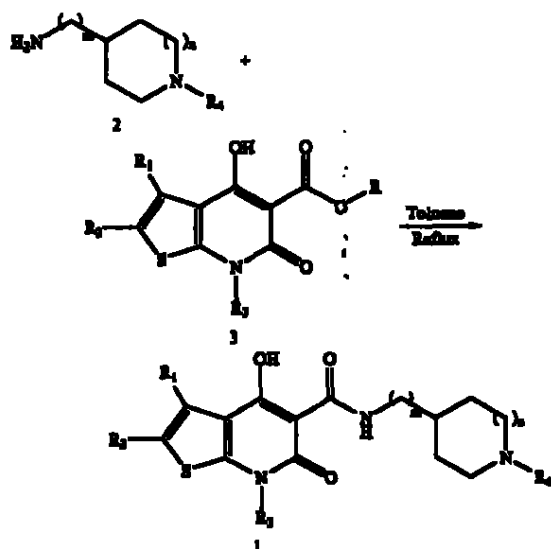
Synthesis of Novel Thienopyridone Compounds

[0133] Novel thienopyridinone compounds according to the present invention were synthesized as shown below.

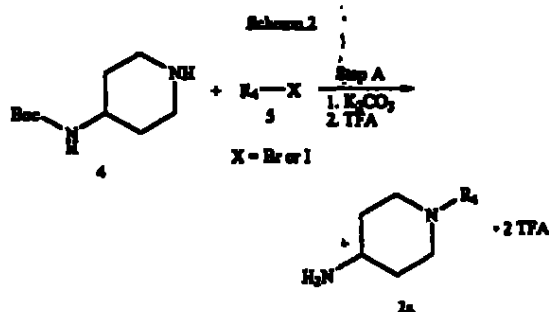
[0134] Novel thienopyridinone compounds of the general structure 1 may be synthesized by the coupling reaction between the amine 2 and the ester 3 as shown below in Scheme 1.

218

Scheme 1

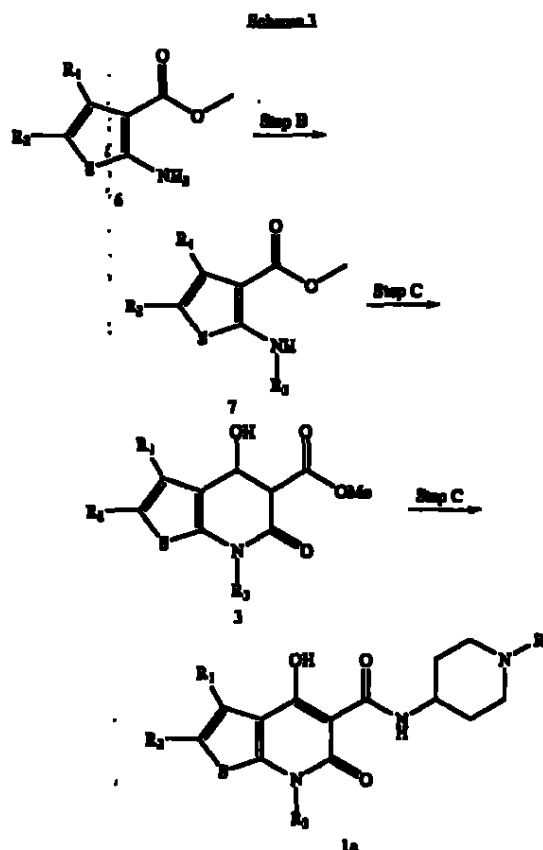


[0135] More specifically, the compounds disclosed herein (where $m=0$ and $n=1$) were synthesized following the reaction sequences illustrated in Schemes 2 and 3. In Step A, N-alkylation of N-Boc-4-aminopiperidine (4) with alkyl halide (R_4X , $X=Br$ or I) and potassium carbonate in DMF followed by treatment with trifluoroacetic acid (TFA) in dichloromethane afforded the R_4 -substituted 4-aminopiperidine bis-TFA salts 2a. In general structure 1, R_1 and R_2 may include H; R_3 may include ethyl or isopropyl, as well as Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu. R_4 may include Me, Et, n-Pr, i-Pr, CH_2 -cyclopropyl, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n-pentyl, benzyl, phenethyl, N-3-hydroxypropyl, N-4-hydroxybutyl, N-2-hydroxypropyl, or N-5-hydroxypentyl.



[0136] In Step B, reductive alkylation of substituted or unsubstituted 2-aminothiophene-3-carboxylate (6) with an aldehyde, a ketone or a dimethoxy ketal yielded the alkylated product 7. In Step C, 7 was converted to the ester intermediate 3 in a two-step sequence: amide formation with ethyl 3-chloro-3-oxopropionate and triethylamine followed by intramolecular condensation reaction in the presence of

sodium methoxide. In Step D, the ester 3, upon heating at reflux in xylene, reacted with 2a in the presence of diisopropylethylamine afforded 1a.



[0137] Step B: Aldehyde, ketone or dimethyl ketal, $NaBH(OAc)_3$, CH_2Cl_2 , TFA, AcOH; Step C: $ClC(=O)CH_2CO_2Et$, Et_3N , CH_2Cl_2 , then $NaOMe$, $MeOH$; Step D: 2a, $i-Pr_2NEt$, xylene, reflux

EXPERIMENTAL

Example 1

6,7-Dihydro-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide hydrochloride salt

Step A: Preparation of 1-ethylpiperidin-4-amine

[0138] Ethyl iodide (0.18 mL, 2.3 mmol) was added to a suspension of N-Boc-4-aminopiperidine (0.5 g, 2.3 mmol) and potassium carbonate (0.69 g, 4.6 mmol) in DMF (10 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water and extracted with ether; the extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield an off-white solid (0.53 g). This solid was treated with trifluoroacetic acid (5 mL) in dichloromethane (10 mL) for 2 h. The reaction mixture was

concentrated under reduced pressure; the residue was co-evaporated with hexane to remove excess trifluoroacetic acid to give the title compound as a light brown oil.

Step B: Preparation of methyl 2-(isopropylamino)thiophene-3-carboxylate

[0139] To a solution of methyl 2-aminothiophene-3-carboxylate (1.76 kg, 11.2 mol) in glacial acetic acid (1.34 kg, 22.3 mol) and dichloromethane (8 L) were added trifluoroacetic acid (17.8 g, 156 mmol), 2,2-dimethoxypropane (6.83 kg, 65.6 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (3.9 kg, 18.4 mol). The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature, quenched with saturated aqueous potassium carbonate solution (13.5 L) over 3 h and diluted with water (21 L). The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2x6 kg). The combined extracts were washed with aqueous sodium chloride solution (10 kg) and concentrated under reduced pressure to afford a dark black-red liquid (2.4 kg). This residue was purified on a 15-kg silica gel flash chromatography column eluted with 3% ethyl acetate-hexane to afford the title compound as a slightly yellow liquid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 1.30 (d, 6H).

Step C: Preparation of methyl 6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxylate

[0140] To a solution of methyl 2-(isopropylamino)thiophene-3-carboxylate (3.50 g, 17.6 mmol) in dichloromethane (50 mL) at 0° C. were added triethylamine (5.33 g, 52.8 mmol) followed by ethyl 3-chloro-3-oxopropionate (3.96 g, 26.3 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature, stirred for 2 h, concentrated and dissolved in ethyl acetate. This solution was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to afford a dark red oily residue (3.50 g). To a solution of this residue in methanol (40 mL) at room temperature were added freshly cut pieces of sodium metal (0.77 g, 33.5 mmol) in portions so as to allow for a gentle reflux. After the addition was complete, the reaction mixture was heated at reflux for 18 h, cooled to room temperature and concentrated. The residue was dissolved in water; the resulting solution was washed with dichloromethane, acidified with concentrated hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residual solid was recrystallized from ether to afford the title compound as an off-white solid (1.92 g, 41% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.84 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.63 (d, 6H).

Step D: Preparation of 6,7-dihydro-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0141] A solution of methyl 6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxylate (0.22 g, 0.82 mmol), 1-ethylpiperidin-4-amine (0.44 g, 1.24 mmol) and diisopropylethylamine (0.35 mL, 2.48 mmol) in xylene (3 mL) was heated at 120° C. for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, washed with water and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash column chromatography eluted with

3% methanol-dichloromethane to give the title compound (0.20 g, 67% yield) as an off-white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.34 (br s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.12 (d, 2H), 1.81 (q, 2H), 1.62 (d, 6H), 1.18 (t, 3H); MS: m/e 364 (M+H⁺).

Example 2

6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0142] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by propyl iodide in Step A.

[0143] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.30 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.00 (br, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.60-1.50 (m, 10H), 1.60 (d, 6H), 0.98 (t, 3H); MS: m/e 378 (M+H⁺).

Example 3

N-(1-Butylpiperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0144] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by butyl iodide in Step A.

[0145] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.25 (br s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.35 (dd, 2H), 2.17 (t, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.73-1.61 (m, 7H), 1.49 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, 3H); MS: m/e 392 (M+H⁺).

Example 4

6,7-Dihydro-4-hydroxy-N-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0146] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by 3-iodopropan-1-ol in Step A.

[0147] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.27 (br s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (br, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.04 (d, 2H), 1.76-1.62 (m, 10H); MS: m/e 394 (M+H⁺).

Example 5

N-(1-(Cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0148] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by cyclopropylmethyl bromide in Step A.

[0149] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.50 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.10 (br, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 2.98-2.30 (m, 4H), 2.20 (d, 2H), 1.83-1.52 (m, 4H), 1.60 (d, 6H), 0.84-0.80 (m, 1H), 0.60-0.30 (m, 2H), 0.20 (m, 2H); MS: m/e 390 (M+H⁺).

Example 6

6,7-Dihydro-4-hydroxy-N-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0150] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by isobutyl iodide in Step A.

[0151] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.27 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.00 (br s, 1H), 2.93 (d, 2H), 2.60-1.50 (m, 8H), 1.60 (d, 6H), 1.24 (m, 1H), 0.90 (d, 6H); MS: m/e 392 (M+H⁺).

Example 7

6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0152] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by phenethyl bromide in Step A.

[0153] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.28 (br s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.93 (d, 2H), 2.82 (dd, 2H), 2.63 (dd, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.05 (d, 2H), 1.76-1.62 (m, 8H); MS: m/e 440 (M+H⁺).

Example 8

6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-pentylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0154] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced by pentyl iodide in Step A.

[0155] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.23 (br s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.32

(m, 2H), 2.19-1.93 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 8H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.36-1.22 (m, 4H), 0.89 (t, 3H); MS: m/e 406 (M+H⁺).

Example 9

6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-6-oxo-N-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0156] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced with propyl iodide in Step A and that 2,2-dimethoxypropane was replaced with acetaldehyde without the use of trifluoroacetic acid in Step B.

[0157] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (br s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.96 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.40 (t, 3H), 0.89 (t, 3H); MS: m/e 364 (M+H⁺).

Example 10

6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-N-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

[0158] The title compound was synthesized in a similar manner to that outlined for Example 1 except that ethyl iodide was replaced with 3-iodopropan-1-ol in Step A and that 2,2-dimethoxypropane was replaced with acetaldehyde without the use of trifluoroacetic acid in Step B.

[0159] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (br s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.40 (t, 3H); MS: m/e 380 (M+H⁺).

Biological Activity of Thienopyridinone Derivatives

[0160] Compounds of the invention synthesized above and their binding affinity to 5-HT_{2A} receptors was determined. The biological activity of the novel thienopyridinone derivatives is shown in Table 1.

TABLE 1

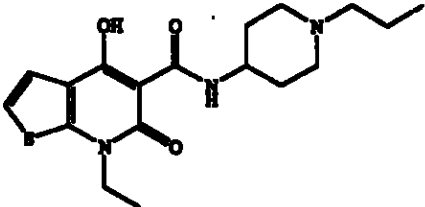
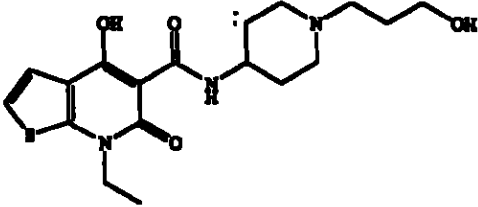
Biological Activity of novel thienopyridinone derivatives to 5-HT _{2A} receptor assay			
Example	Chemical Structure	Chemical Name	K _i vs 5-HT _{2A}
1		6,7-Dihydro-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	83 nM
2		6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	33 nM

TABLE 1-continued

Example	Chemical Structure	Chemical Name	K_i vs 5-HT _{2A}
3		N-(1-Butylpiperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	47 nM
4		6,7-Dihydro-4-hydroxy-N-(1-(2-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	31 nM
5		N-(1-(Cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	62 nM
6		6,7-Dihydro-4-hydroxy-N-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	220 nM
7		6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	100 nM
8		6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-pentylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide	47 nM

222

TABLE 1-continued

Biological Activity of novel thiazolidine derivatives in 5-HT ₄ receptor assay			
Example	Chemical Structure	Chemical Name	K _i vs 5-HT ₄
9		6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-4-oxo-N-(1-propylpiperidin-4-yl)thiazine-5-carboxamide	31 nM
10		6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-4-oxo-N-(1-(4-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)thiazine-5-carboxamide	100 nM

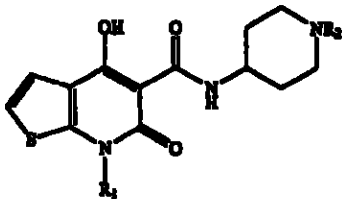
[0161] These novel compounds accordingly are expected to be useful as active and selective 5-HT₄ receptor modulators, e.g., in the treatment of a wide variety of clinical conditions including Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction, respiratory depression, which are characterized by serotonin excess or absence, e.g., serotonergic hypofunction or hyperfunction.

Equivalents

[0162] Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, numerous equivalents to the specific procedures described herein. Such equivalents are considered to be within the scope of the invention and are covered by the following claims. Various substitutions, alterations, and modifications may be made to the invention without departing from the spirit and scope of the invention as defined by the claims. Other aspects, advantages, and modifications are within the scope of the invention. The contents of all references, issued patents, and published patent applications cited throughout this application are hereby incorporated by reference. The appropriate components, processes, and methods of those patents, applications and other documents may be selected for the invention and embodiments thereof.

What is claimed is:

1. A compound having the formula



wherein:

R₁ is ethyl or isopropyl; and

R₂ is an optionally substituted alkyl group selected from the group consisting of ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, methylcyclopropyl, isopropanol, phenylethyl;

and pharmaceutically acceptable salts and/or esters thereof.

2. The compound of claim 1, wherein said pharmaceutically acceptable salt is selected from the group consisting of hydrochloride, maleate, citrate, fumarate, succinate, tartrate, mesylate, sodium, potassium, magnesium, and calcium salts.

3. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor antagonist.

4. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor agonist.

5. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT₄ receptor partial agonist.

6. The compound of claim 1, wherein said compound is a h5-HT₄ receptor partial agonist.

7. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT_{1A} receptor partial agonist.

8. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT_{1A} receptor agonist.

9. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT_{1A} receptor antagonist.

10. The compound of claim 1, wherein said compound is a 5-HT_{1A} receptor inverse agonist.

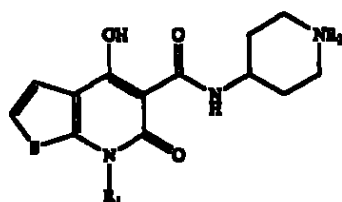
11. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat a CNS or peripheral nervous system disorder.

12. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.

13. A method of treating a CNS or peripheral nervous system disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

14. The method of claim 13, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.

15. A method of treating a CNS or peripheral nervous system disorder, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



(II)

wherein

R_1 is a (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C_1-C_6) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (e.g., CF_3 , CF_3-CH_2 , CF_3-CF_2-); or a substituted or unsubstituted $(CH_2)_p$ -aryl or $(CH_2)_p$ -heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

R_2 is an optionally substituted (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

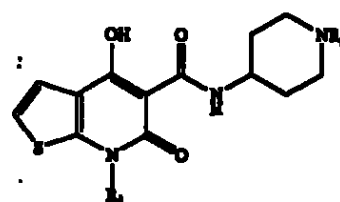
in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

16. The method of claim 13, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.

17. The method of claim 15, wherein said CNS or peripheral nervous system disorder is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, cognition disorders, irritable bowel syndrome, Parkinson's disease, nausea, emesis, vomiting, prokinetic, gastroesophageal reflux disease, nonulcer dyspepsia, depression, anxiety, urinary incontinence, migraine, arrhythmia, atrial fibrillation, ischemic stroke, gastritis, gastric emptying disorders, feeding disorders, gastrointestinal disorders, constipation, erectile dysfunction and respiratory depression.

18. A method of treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said irritable bowel syndrome.

19. A method of treating irritable bowel syndrome, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



(II)

wherein

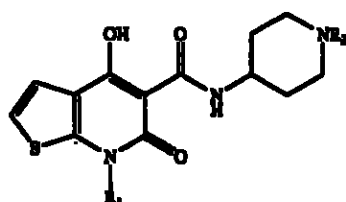
R_1 is a (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C_1-C_6) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (e.g., CF_3 , CF_3-CH_2 , CF_3-CF_2-); or a substituted or unsubstituted $(CH_2)_p$ -aryl or $(CH_2)_p$ -heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

R_2 is an optionally substituted (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

20. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 in an amount effective to treat said Alzheimer's disease.

21. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of formula II



(II)

wherein

R_1 is a (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl or alkenyl; a (C_1-C_6) substituted or unsubstituted carbocyclic ring; a substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl ring; branched or unbranched haloalkyl (e.g., CF_3 , CF_3-CH_2 , CF_3-CF_2-); or a substituted or unsubstituted $(CH_2)_p$ -aryl or $(CH_2)_p$ -heteroaryl ring, where p is 1, 2, 3, or 4; and

R_2 is an optionally substituted (C_1-C_6) branched or unbranched alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylhydroxy, alkylalkoxy, or alkylacyl group,

in an amount effective to treat said CNS or peripheral nervous system disorder.

22. 6,7-dihydro-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

23. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

24. N-(1-Butylpiperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

25. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-N-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

26. N-(1-(Cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-6,7-dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

27. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-N-(1-isobutylpiperidin-4-yl)-7-isopropyl-6-oxothieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

28. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

29. 6,7-Dihydro-4-hydroxy-7-isopropyl-6-oxo-N-(1-pentylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

30. 6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-6-oxo-N-(1-propylpiperidin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

31. 6,7-Dihydro-7-ethyl-4-hydroxy-N-(1-(3-hydroxypropyl)piperidin-4-yl)-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

• • • • •

00205

225

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KAVANAUGH, Theresa, C.
Goodwin Procter LLP
Exchange Place
53 State Street
Boston, MA 02109
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 04 September 2006 (04.09.2006)	
Applicant's or agent's file reference PRE-013PC	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/035935	International filing date (day/month/year) 06 October 2005 (06.10.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC. 4 Maguire Road Lexington, MA 02421 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address EPIX DELAWARE, INC. 4 Maguire Road Lexington, MA 02421 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Wang Tao	
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 89 65 Telephone No. +41 22 338 81 17	

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO
FOR THE PATENT COOPERATION TREATY

00206

226

APPLICANTS: EPIX DELAWARE, INC.
INTERNATIONAL SERIAL NO.: PCT/US2005/035935
INTERNATIONAL FILING DATE: 6 OCTOBER 2005
FOR: THIENOPYRIDINONE COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT
ATTORNEY DOCKET NO.: PRE-013PC

CERTIFICATE OF FACSIMILE TRANSMISSION/EXPRESS MAILING

I hereby certify that the attached correspondence is being sent via facsimile to the International Bureau of WIPO (011-41-22-740-1435) and that a confirmation of this facsimile will be deposited with certificate of Express Mailing (Label No. EV 689991760 US) with the United States Postal Service Express Mail Post Office to addressee: The International Bureau of WIPO; 34, chemin des Colombettes; 1211 Geneva 20, Switzerland.

Date:

24.8.2006

Nicole DEANE

International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

CHANGE OF APPLICANT'S NAME

Please note that the Applicant has merged business with Epix Delaware, Inc. and the name of the Applicant has changed. The Applicant's former name is Predix Pharmaceuticals Holdings, Inc. The new name is Epix Delaware, Inc. This name change is evidenced by the attached Certificate of Merger of Predix Pharmaceuticals Holdings, Inc. with and into Epix Delaware, Inc.

Respectfully submitted,

Date: 24 AUGUST 2006

Nicholas P. TRIANO III

Reg. No.: 36,397

Goodwin Procter LLP

Exchange Place

Boston, Massachusetts 02109

Tel. No.: (617) 570-1963

Fax No.: (617) 523-1231

EXPRESS MAIL MAILING LABEL

No. EV16899917605

Delaware

PAGE 1

00227

227

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE CERTIFICATE OF MERGER, WHICH MERGES:

"PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC.", A DELAWARE CORPORATION,

WITH AND INTO "EPIX DELAWARE, INC." UNDER THE NAME OF "EPIX DELAWARE, INC.", A CORPORATION ORGANIZED AND EXISTING UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE, AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE THE SIXTEENTH DAY OF AUGUST, A.D. 2006, AT 2:34 O'CLOCK P.M.

A FILED COPY OF THIS CERTIFICATE HAS BEEN FORWARDED TO THE NEW CASTLE COUNTY RECORDER OF DEEDS.



4116302 8100M

060767117

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 4978522

DATE: 08-16-06

CERTIFICATE OF MERGER

OF

FREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC.

WITH AND INTO

EPIX DELAWARE, INC.

It is hereby certified that:

1. The constituent business corporations participating in the merger herein certified are:

- (i) Predix Pharmaceuticals Holdings, Inc., a Delaware corporation; and
- (ii) EPIX Delaware, Inc., a Delaware corporation.

2. An Agreement and Plan of Merger has been approved, adopted, certified, executed, and acknowledged by each of the aforesaid constituent corporations in accordance with the provisions of subsection (c) of Section 251 of the Delaware General Corporation Law ("DGCL").

3. The name of the surviving corporation in the merger herein certified is EPIX Delaware, Inc. which will continue its existence as said surviving corporation under its present name upon the effective date of said merger pursuant to the provisions of the DGCL.

4. The certificate of incorporation of EPIX Delaware, Inc., as amended and restated and attached hereto as Annex A, shall be the certificate of incorporation of the surviving corporation.

5. The executed Agreement and Plan of Merger between the aforesaid constituent corporations is on file at an office of the aforesaid surviving corporation, the address of which is as follows: 161 First Street, Cambridge, Massachusetts 02142.

6. A copy of the aforesaid Agreement and Plan of Merger will be furnished by the aforesaid surviving corporation, on request, and without cost, to any stockholder of each of the aforesaid constituent corporations.

nn229

229

IN WITNESS WHEREOF, each of the constituent business corporations have caused this Certificate of Merger to be executed by a duly authorized officer as of the date set forth below.

Dated: August 14, 2006

EPIX Delaware, Inc.

By: Andrew G. Uprichard
Its: Andrew G. Uprichard, M.D.
President

Dated: August , 2006

Predix Pharmaceuticals Holdings, Inc.

By: _____
Its: _____

00220

230

IN WITNESS WHEREOF, each of the constituent business corporations have caused this Certificate of Merger to be executed by a duly authorized officer as of the date set forth below.

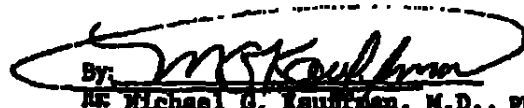
Dated: August 2006

RPIX Delaware, Inc.

By: _____
Its: _____

Dated: August 16, 2006

Predix Pharmaceuticals Holdings, Inc.

By: 
AS: Michael G. Kauffman, M.D., Ph.D.
President and Chief Executive Officer

00221
231

ANNEX A
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
EPIX DELAWARE, INC.

FIRST: The name of the corporation (hereinafter called the "Corporation") is

EPIX Delaware, Inc.

SECOND: The address, including street, number, city, and county, of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 2711 Centerville Road, Suite 400, City of Wilmington, County of New Castle; and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware is Corporation Service Company.

THIRD: The nature of the business to be conducted and the purposes of the Corporation are:

(i) To purchase or otherwise acquire, invest in, own, lease, mortgage, pledge, sell, assign and transfer or otherwise dispose of, trade and deal in and with real property and personal property of every kind, class and description (including, without limitation, goods, wares and merchandise of every kind, class and description), and to manufacture goods, wares and merchandise of every kind, class and description, both on its own account and for others;

(ii) To make and perform agreements and contracts of every kind and descriptions; and

(iii) Generally engage in any lawful act or activity or carry on any business for which corporations may be organized under the Delaware General Corporation Law or any successor statute (the "DGCL").

FOURTH: The total number of shares of all classes of stock which the Corporation shall have authority to issue is Three Thousand (3,000), consisting of 3,000 shares of Common Stock, Zero Dollars and One Cent (\$0.01) Par Value per share (the "Common Stock").

FIFTH: The Corporation is to have perpetual existence.

SIXTH: For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition and not in limitation of the powers of the Corporation and of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, conferred by the State of Delaware, it is further provided that:

00252
23

(i) The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed by, or in the manner provided in, the By-Laws. The phrase "whole Board" and the phrase "total number of directors" shall be deemed to have the same meaning, to wit, the total number of directors which the Corporation would have if there were no vacancies. No election of directors need be by written ballot.

(ii) After the original or other By-Laws of the Corporation have been adopted, amended or repealed, as the case may be, in accordance with the provisions of Section 109 of the DGCL, and, after the Corporation has received any payment for any of its stock, the power to adopt, amend, or repeal the By-Laws of the Corporation may be exercised by the Board of Directors of the Corporation.

(iii) The books of the Corporation may be kept at such place within or without the State of Delaware as the By-Laws of the Corporation may provide or as may be designated from time to time by the Board of Directors of the Corporation.

SEVENTH: Except as expressly provided herein, the Corporation shall indemnify and hold harmless any director or officer of the Corporation or of any wholly-owned subsidiary from and against any and all expenses and liabilities that may be imposed upon or incurred in connection with, or as a result of, any proceeding in which he or she may become involved, as a party or otherwise, by reason of the fact that he or she is or was such a director or officer, whether or not he or she continues to be such at the time such expenses and liabilities shall have been imposed or incurred, to the fullest extent permitted by the DGCL as it may be amended from time to time.

The Corporation shall provide indemnification as follows:

(i) Actions, Suits and Proceedings Other than by or in the Right of the Corporation. The Corporation shall indemnify each person who was or is a party or threatened to be made a party to any threatened, pending or completed action, suit or proceeding, whether civil, criminal, administrative or investigative (other than an action by or in the right of the Corporation) by reason, of the fact that he or she is or was, or has agreed to become, a director or officer of the Corporation or of a wholly-owned subsidiary thereof, or is or was serving, or has agreed to serve, at the request of the Corporation, as a director or officer, partner, employee, agent or trustee of, or in a similar capacity with, another corporation, partnership, joint venture trust or other enterprise (including any employee benefit plan) (all such persons being referred to hereafter as an "Indemnitee"), or by reason of any action alleged to have been taken or omitted in such capacity, against all expenses (including attorneys' fees), judgments, fines and amounts paid in settlement actually and reasonably incurred by or on behalf of Indemnitee in connection with such action, suit or proceeding and any appeal therefrom, if Indemnitee acted in good faith and in a manner which Indemnitee reasonably believed to be in, or not opposed to the best interests of the Corporation, and, with respect to any criminal

233

action or proceeding, had no reasonable cause to believe his or her conduct was unlawful. The termination of any action, suit or proceeding by judgment, order, settlement, conviction or upon a plea of nolo contendere or its equivalent, shall not, of itself, create a presumption that Indemnitee did not act in good faith and in a manner which Indemnitee reasonably believed to be in, or not opposed to, the best interests of the Corporation, and, with respect to any criminal action or proceeding, had reasonable cause to believe that his or her conduct was unlawful.

(ii) Actions or Suits by or in the Right of the Corporation. The Corporation shall indemnify any Indemnitee who was or is a party to or threatened to be made a party to any threatened, pending or completed action or suit by or in the right of the Corporation to procure a judgment in its favor by reason of the fact that Indemnitee is or was, or has agreed to become, a director or officer of the Corporation, or is or was serving, or has agreed to serve, at the request of the Corporation, as a director or officer, partner, employee, agent or trustee of, or in a similar capacity with, another corporation, partnership, joint venture, trust or other enterprise (including any employee benefit plan), or by reason of any action alleged to have been taken or omitted in such capacity, against all expenses (including attorneys' fees) and, to the extent permitted by law, amounts paid in settlement actually and reasonably incurred by or on behalf of Indemnitee in connection with such action, suit or proceeding and any appeal therefrom, if Indemnitee acted in good faith and in a manner which Indemnitee reasonably believed to be in, or not opposed to, the best interests of the Corporation, except that no indemnification shall be made under this Section (ii) in respect of any claim, issue or matter as to which Indemnitee shall have been adjudged to be liable to the Corporation, unless, and only to the extent, that the Court of Chancery of Delaware shall determine upon application that, despite the adjudication of such liability but in view of all the circumstances of the case, Indemnitee is fairly and reasonably entitled to indemnity for such expenses (including attorneys' fees) which the Court of Chancery of Delaware shall deem proper.

(iii) Indemnification for Expenses of Successful Party. Notwithstanding any other provisions of this Article SEVENTH, to the extent that an Indemnitee has been successful, on the merits or otherwise, in defense of any action, suit or proceeding referred to in Sections (i) and (ii) of this Article SEVENTH, or in defense of any claim, issue or matter therein, or on appeal from any such action, suit or proceeding, Indemnitee shall be indemnified against all expenses (including attorneys' fees) actually and reasonably incurred by or on behalf of Indemnitee in connection therewith. Without limiting the foregoing, if any action, suit or proceeding is disposed of, on the merits or otherwise (including a disposition without prejudice), without (i) the disposition being adverse to Indemnitee, (ii) an adjudication that Indemnitee was liable to the Corporation, (iii) a plea of guilty or nolo contendere by Indemnitee, (iv) an adjudication that Indemnitee did not act in good faith and in a manner he reasonably believed to be in or not opposed to the best interests of the Corporation, or (v) with respect to

- 00283
239

any criminal proceeding, an adjudication that Indemnitee had reasonable cause to believe his conduct was unlawful, Indemnitee shall be considered for the purposes hereof to have been wholly successful with respect thereto.

(iv) Notification and Defense of Claim. As a condition precedent to an Indemnitee's right to be indemnified, such Indemnitee must notify the Corporation in writing as soon as practicable of any action, suit, proceeding or investigation involving such Indemnitee for which indemnity will or could be sought. With respect to any action, suit, proceeding or investigation of which the Corporation is so notified, the Corporation will be entitled to participate therein at its own expense and/or to assume the defense thereof at its own expense, with legal counsel reasonably acceptable to Indemnitee. After notice from the Corporation to Indemnitee of its election so to assume such defense, the Corporation shall not be liable to Indemnitee for any legal or other expenses subsequently incurred by Indemnitee in connection with such action, suit, proceeding or investigation, other than as provided below in this Section (iv). Indemnitee shall have the right to employ his or her own counsel in connection with such action, suit, proceeding or investigation, but the fees and expenses of such counsel incurred after notice from the Corporation of its assumption of the defense thereof shall be at the expense of Indemnitee unless (i) the employment of counsel by Indemnitee has been authorized by the Corporation, (ii) counsel to Indemnitee shall have reasonably concluded that there may be a conflict of interest or position on any significant issue between the Corporation and Indemnitee in the conduct of the defense of such action, suit, proceeding or investigation or (iii) the Corporation shall not in fact have employed counsel to assume the defense of such action, suit, proceeding or investigation, in each of which cases the fees and expenses of counsel for Indemnitee shall be at the expense of the Corporation, except as otherwise expressly provided by this Article SEVENTH. The Corporation shall not be entitled, without the consent of Indemnitee, to assume the defense of any claim brought by or in the right of the Corporation or as to which counsel for Indemnitee shall have reasonably made the conclusion provided for in clause (ii) above. The Corporation shall not be required to indemnify Indemnitee under this Article SEVENTH for any amounts paid in settlement of any action, suit, proceeding or investigation effected without its written consent. The Corporation shall not settle any action, suit, proceeding or investigation in any manner which would impose any penalty or limitation on Indemnitee without Indemnitee's written consent. Neither the Corporation nor Indemnitee will unreasonably withhold or delay its consent to any proposed settlement.

(v) Advance of Expenses. Subject to the provisions of Section (vi) of this Article SEVENTH, in the event that the Corporation does not assume the defense pursuant to Section (iv) of this Article SEVENTH of any action, suit, proceeding or investigation of which the Corporation receives notice under this Article SEVENTH, any reasonable expenses (including attorneys' fees) incurred by or on behalf of an Indemnitee in defending an action, suit, proceeding or investigation

00228
235

or any appeal therefrom shall, to the fullest extent permitted by law, be paid by the Corporation in advance of the final disposition of such matter, and only upon receipt of and review by the Corporation of written estimates of such expenses; provided however, that the payment of such expenses incurred by or on behalf of Indemnitee in advance of the final disposition of such matter shall be made only upon receipt of (i) an undertaking by or on behalf of Indemnitee to repay all amounts so advanced in the event that it shall ultimately be determined that Indemnitee is not entitled to be indemnified by the Corporation as authorized in this Article SEVENTH, and (ii) written invoices evidencing such expenses; and provided further that no such advancement of expenses shall be made under this Article SEVENTH if it is determined (in the manner described in Section (vi) of this Article SEVENTH) that (a) Indemnitee did not act in good faith and in a manner he or she reasonably believed to be in, or not opposed to, the best interests of the Corporation, or (b) with respect to any criminal action or proceeding, Indemnitee had reasonable cause to believe his or her conduct was unlawful. Such undertaking shall be accepted without reference to the financial ability of Indemnitee to make such repayment.

(vi) Procedure for Indemnification. In order to obtain indemnification or advancement of expenses pursuant to Section (i), (ii), (iii) or (v) of this Article SEVENTH, an Indemnitee shall submit to the Corporation a written request. Any such advancement of expenses shall be made promptly, and in any event within thirty (30) days after receipt by the Corporation of the written request of Indemnitee, unless the Corporation determines within such 30-day period that Indemnitee did not meet the applicable standard of conduct set forth in Section (i), (ii) or (v) of this Article SEVENTH, as the case may be. Any such indemnification, unless ordered by a court, shall be made with respect to requests under Section (i) or (ii) of this Article SEVENTH only as authorized in the specific case upon a determination by the Corporation that the indemnification of Indemnitee is proper because Indemnitee has met the applicable standard of conduct set forth in Section (i) or (ii) of this Article SEVENTH, as the case may be. Such determination shall be made in each instance (a) by a majority vote of the directors of the Corporation consisting of persons who are not at that time parties to the action, suit or proceeding in question ("Disinterested Directors"), whether or not a quorum, (b) by a committee of Disinterested Directors designated by majority vote of Disinterested Directors, whether or not a quorum, (c) if there are no Disinterested Directors, or if the Disinterested Directors so direct, by independent legal counsel (who may, to the extent permitted by law, be regular legal counsel to the Corporation) in a written opinion, or (d) by the stockholders of the Corporation.

(vii) Remedies. The right to indemnification or advancement of expenses as granted by this Article SEVENTH shall be enforceable by Indemnitee in any court of competent jurisdiction. Neither the failure of the Corporation to have made a determination prior to the commencement of such action that indemnification is proper in the circumstances because Indemnitee has met the

or stockholder thereof or on the application of any receiver or receivers appointed for this Corporation under the provisions of Section 291 of Title 8 of the Delaware Code or on the application of trustees in dissolution or of any receiver or receivers appointed for this Corporation under the provisions of Section 279 of Title 8 of the Delaware Code, order a meeting of the creditors or class of creditors, and/or of the stockholders or class of stockholders of this Corporation, as the case may be, to be summoned in such manner as the said court directs. If a majority in number representing three-fourths (3/4) in value of the creditors or class of creditors, and/or of the stockholders or class of stockholders of this Corporation, as the case may be, agree to any compromise or arrangement and to any reorganization of this Corporation as consequence of such compromise or arrangement, the said compromise or arrangement and the said reorganization shall, if sanctioned by the court to which the said application has been made, be binding on all the creditors or class of creditors, and/or on all the stockholders or class of stockholders, of this Corporation, as the case may be, and also on this Corporation.

TENTH: From time to time any of the provisions of this Certificate of Incorporation may be amended, altered or repealed, and other provisions authorized by the laws of the State of Delaware at the time in force may be added or inserted in the manner and at the time prescribed by said laws, and all rights at any time conferred upon the stockholders of the Corporation by this Certificate of Incorporation are granted subject to the provisions of this Article TENTH.

IRA 2186112v.1

00237
23

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ELRIFI, Ivor, R.
Mintz, Levin, Cohn, Ferris, Glovsky and Popeo, P.
C.
One Financial Center
Boston, MA 02111
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day month year) 28 February 2006 (28.02.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 24591-513-061	
International application No. PCT/US2005/035935	International filing date (day month year) 06 October 2005 (06.10.2005)
International publication date (day month year) Not yet published	Priority date (day month year) 07 October 2004 (07.10.2004)
Applicant PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
07 October 2004 (07.10.2004)	10/860,769	US	21 November 2005 (21.11.2005)

10/860,769
MAR 17 2006
PCT/US2005/035935

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Carlos Roy - Gijsbertus Beijer Facsimile No. +41 22 740 14 35 Telephone No. +41 22 338 95 61
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

CRM/HPW

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

00228

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 24591-513-081

Box No. I TITLE OF INVENTION
THIENOPYRIDINONE COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC.
4 Maguire Road
Lexington, Massachusetts 02421
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

DHANOA, Dale S.
252 Albion Street, Unit 23
Worcester, Massachusetts 01880
United States of America

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ELRIFI, Ivor R.
Mintz, Levin, Cohn, Ferris, Glovsky and Popeo PC
One Financial Center
Boston, Massachusetts 02111
United States of America

Telephone No.
617-542-8000Facsimile No.
617-542-2241

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
39,529

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) 14229	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BECKER, Oren Hermon 42 Street, Suite 4 Mevaseret Zion Israel	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IL	State (that is, country) of residence: IL
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) NOIMAN, Silvia Kibush Heavoda 12 A Street Herzliya Israel	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IL	State (that is, country) of residence: IL
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) WU, Laurence 20 Westgate Drive, Apt.108 Woburn, Massachusetts 01801 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) LOBERA, Mercedes 39 Concord Crossing Concord, Massachusetts 01742 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

00249

240

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) MOHANTY, Pradyumna 50 Mill Street, Apt #4 Woburn, Massachusetts 01801 United States of America		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IN	State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) MARANTZ, Yael 14 Haberbur Street POB 934, Kadima 60920 Israel		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IL	State (that is, country) of residence: IL	
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) INBAL, Boaz POB 283 Kfar Shmuel 99788 Israel		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IL	State (that is, country) of residence: IL	
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.) SHACHAM, Sharon 29 Haglad Street Alfey Menashe 44851 Israel		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: IL	State (that is, country) of residence: IL	
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental		
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.		

Supplemental Box If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

0021

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
 - (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the Status Indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box VI.
2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other patent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).
3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49.bis.1(d)).

Continuation of Box No. 5, for purposes of the US designation:

Continuation in Part of USSN 10/960,789, filed on 07 October 2004 (07.10.2004)

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member	regional application: regional Office	international application: receiving Office
Item (1) 07 October 2004 (07.10.2004)	10/980,789	US		
Item (2)				
Item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

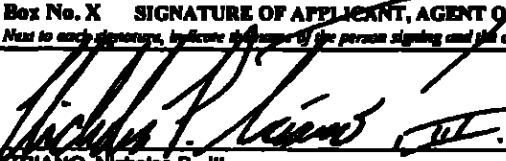
Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		nn2/3
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 38 claims : 5 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets 80 sequence listing : : tables related thereto : : <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c))</i> Total number of sheets : 80 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : : 3. ☐ original general power of attorney : : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: : 1 5. ☐ statement explaining lack of signature : : 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : : 7. ☐ translation of international application into (language): : : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : : 11. ☒ other (specify): Transmittal, Postcard, Check : 3	
Figure of the drawings which should accompany the abstract: n/a	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>  IRIANO, Nicholas P., III		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/035935

00244

244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D495/04 A61K31/4365 A61P25/28 A61P1/14 A61P25/16
A61P1/08 A61P1/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, INSPEC, 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	EP 0 503 844 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD) 16 September 1992 (1992-09-16) the whole document In particular Table 2 and Test example 1	1-31
Y	EP 0 505 058 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD) 23 September 1992 (1992-09-23) the whole document In particular Table 2 and examples 5-8.	1-31
Y	EP 1 325 921 A (PFIZER INC) 9 July 2003 (2003-07-09) the whole document	1-31
Y	WO 00/64441 A (RESPIRATORIUS AB; SKOGVALL, STAFFAN) 2 November 2000 (2000-11-02) page 15 - page 16	1-31
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2006

Date of mailing of the international search report

12/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31-661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/035935

00225

245

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	H.-P. BUCHSTALLER ET AL.: "Thieno[2,3-b]pyridinones as Antagonists on the Glycine Site of the N-methyl-D-aspartate Receptor - Binding Studies, Molecular Modelling and Structure-Activity-Relationships" SCIENTIA PHARMAZEUTICA, vol. 68, 2000, pages 3-14, XP009060524 abstract page 4 - page 5 page 13 - page 14	1-31
A	JP 11 130777 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 18 May 1999 (1999-05-18) abstract	1-31
E	WO 2005/121151 A (PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC; BAR-HAIM, SHAY; BECKER, OREN; CH) 22 December 2005 (2005-12-22) the whole document In particular Abstract and Table of pages 61-63	1-31
X	US 5 378 679 A (NUEBLING ET AL) 3 January 1995 (1995-01-03) abstract; table L column 44, line 1 - line 61	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/035935

11115 46

246

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:
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 6.4(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.:

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/BA/ 210

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

1. claims: 22-31

directed to the 10 examples of the present application.

2. claims: 1-21

directed to compounds of the formula (I), their pharmaceutical compositions and methods of treating a CNS or peripheral nervous system disorder comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I) or (II).

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International application No

0020

PCT/US2005/035935

248

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0503844	A	16-09-1992	AT	109484 T	15-08-1994
			DE	69200290 D1	08-09-1994
			DE	69200290 T2	16-02-1995
			DK	503844 T3	28-11-1994
			ES	2057959 T3	16-10-1994
			JP	3117777 B2	18-12-2000
			JP	5065289 A	19-03-1993
			US	5155115 A	13-10-1992
EP 0505058	A	23-09-1992	AT	153337 T	15-06-1997
			DE	69219807 D1	26-06-1997
			DE	69219807 T2	25-09-1997
			ES	2103027 T3	16-08-1997
			JP	3078384 B2	21-08-2000
			JP	5065287 A	19-03-1993
			US	5219864 A	15-06-1993
EP 1325921	A	09-07-2003	AU	2002353403 A1	24-07-2003
			BR	0300018 A	09-09-2003
			CA	2415591 A1	07-07-2003
			WO	03057688 A2	17-07-2003
			JP	2003212868 A	30-07-2003
			MX	PA03000145 A	15-07-2003
WO 0064441	A	02-11-2000	AU	5259100 A	10-11-2000
			CN	1461216 A	10-12-2003
			EP	1173168 A2	23-01-2002
			JP	2002542287 T	10-12-2002
JP 11130777	A	18-05-1999	NONE		
WO 2005121151	A	22-12-2005	US	2005256153 A1	17-11-2005
US 5378679	A	03-01-1995	AT	133173 T	15-02-1996
			CA	2104307 A1	22-02-1994
			DE	4227747 A1	24-02-1994
			EP	0584611 A1	02-03-1994
			JP	6199856 A	19-07-1994

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

249
nn249

To:

see form PCT/ISA220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/035935

International filing date (day/month/year)
06.10.2005

Priority date (day/month/year)
07.10.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D495/04 A61K31/4385 A61P25/28 A61P1/14 A61P25/16 A61P1/08 A61P1/04

Applicant
PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
☐ Box No. II Priority
☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☒ Box No. IV Lack of unity of invention
☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Papathoma, S
Telephone No. +49 89 2399-7536



00250 250

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

nn251 251

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 12-21

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☒ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 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.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b1a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-31
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-31
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-11, 22-31
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

00253/253

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

259
non

Re Item I

Basis of the opinion

This opinion is based on the following application documents:

Description:

1-38 as originally filed

Claims:

1-31 as originally filed

Re Item III

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

Claims 12-21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

This Authority considers that there are 2 inventions covered by the claims indicated as follows:

1. Claims 22-31: directed to the 10 examples of the present application
2. Claims 1-21: directed to compounds of the formula (I), their pharmaceutical compositions and methods of treating a CNS or peripheral nervous system disorder comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a compound of the formula (I) or (II).

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

The prior art has been identified as document D1 (EP-A-0 503 844) disclosing compounds of the formula (I) as anti-emetics and migraine suppressants (*see end of Re Item IV)
In the light of this prior art, the problem underlying the present application may be considered to be the provision of further, possibly improved compounds as anti-emetics and migraine suppressants.

The contribution of the compounds of the first subject-matter (claims 22-31) over the prior art resides in the substitution of the carboxamide-nitrogen with a piperidin-4-yl ring. The contribution of the compounds of the second subject-matter (claims 1-21) over the prior art resides in the substitution of the carboxamide-nitrogen with a $(CH_2)_nNR_2R_3$ group.

Furthermore, the 2nd subject-matter is also structurally not covered by the definition of the formula (I) of claim 1 (1st subject-matter), as the group within the brackets represents a methylene group.

Accordingly, the identified groups of subject-matter have nothing more in common amongst each other than what they have in common with the prior art; thus no unifying technical relationship is evident amongst the above identified special technical features.

The application, hence does not meet the requirements of unity of invention as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT.

(Claims 22-31 were identified as the first subject matter as both in the description and in claims 1,15,19 and 21 the parameter n and the substituent R_3 of the compounds of the Formulae (I) and (II) have not been defined.)

* Although it is true that the compounds of D1 are 5-HT₃ antagonists while the claimed entities are 5-HT₄ agonists (the examples 1-10 show binding activity to 5-HT₄ receptors), it must be mentioned that the definition of the activity of a compound on the basis of its binding activity can not be considered:

a) as industrial applicable as the binding activity to 5-HT_{4(e)} receptors can not be considered in itself as a therapeutic application. The discovery, that a substance selectively binds to 5-HT_{4(e)} receptors, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to find a practical application in the form of a defined, real treatment of any pathological condition in order to make a technical contribution to the art and

b) as clear (Article 6 PCT), since no instructions, in the form of any testable criteria, are available from the patent documents or from the common general knowledge allowing the skilled person to recognise, which conditions fall within the functional definition e.g. any condition susceptible of being improved or prevented by selective binding to 5-HT_{4(e)} receptors.

The reason for the necessity of this clarification is, that a functionally defined condition would not be limited to specified conditions (here emesis, migraine etc.) mentioned in the application, but by contrast embraces an undefined number of conditions all allegedly capable of being improved or prevented by selective binding to 5-HT_{4(a)} receptors. Under these circumstances a functionally defined condition can only be regarded as clear if means are available to the skilled person for assessing whether or not an additional condition not expressly filed in the application but nevertheless affected by the administration of the said compounds is comprised in its scope.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: EP-A-0 503 844 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD) 16 September 1992 (1992-09-16)
- D2: EP-A-0 505 058 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD) 23 September 1992 (1992-09-23)
- D3: EP-A-1 325 921 (PFIZER INC) 9 July 2003 (2003-07-09)
- D4: WO 00/64441 A (RESPIRATORIUS AB; SKOGVALL, STAFFAN) 2 November 2000 (2000-11-02)
- D5: H.-P. BUCHSTALLER ET AL.: "Thieno[2,3-b]pyridinones as Antagonists on the Glycine Site of the N-methyl-D-aspartate Receptor - Binding Studies, Molecular Modelling and Structure-Activity-Relationships" SCIENTIA PHARMAZEUTICA, vol. 68, 2000, pages 3-14, XP009060524
- D6: JP 11 130777 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 18 May 1999 (1999-05-18)
- D8: US-A-5 378 679 (NUEBLING ET AL) 3 January 1995 (1995-01-03)

1st Subject-Matter

Claims 22-31 were identified as the first subject matter as both in the description and in claims 1, 15, 19 and 21 the parameter n and the substituent R₃ of the compounds of the Formulae (I) and (II) have not been defined.

The subject matter of claims 22-31 has as a basis the corresponding 10 examples of the present application.

nn 257

1) Article 33(2) PCT

The 1st subject-matter refers to 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamides substituted at the carboxamide-nitrogen with a piperidin-4-yl ring and having binding activity to 5-HT₄ receptors.

D1 and D2 disclose, too, 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamides, which, however, differ from the entities of the 1st subject-matter (claims 22-31 = examples 1-10) of the present application in that the nitrogen of the carboxamido group is substituted with an 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl or a pyridyl ring, respectively, instead of a piperidin-4-yl ring.

D3 refers to N-piperidin-4-yl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarboxamides, where however no thienyl ring is fused to the 5,6-positions of the 2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridine moiety.

D4 recites representative 5-HT₄ agonists, which are not novelty destroying for claims 22-31.

D5 discloses 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridines substituted with an aromatic (hetero)ring at their 5-position, which are suitable as Antagonists on the Glycine Site of the N-methyl-D-aspartate Receptor.

D6 discloses 5-acyl-4-hydroxy-thieno[2,3-b]pyridines having gonadotropic hormone releasing antagonistic activity. Due to the missing 6-oxo-substitution of the fused system, these compounds are not novelty destroying for the claimed subject matter.

Claims 22-31 are therefore acknowledged as novel according to Article 33(2) PCT.

2) Article 33(3) PCT

The 1st subject-matter provides 10 compounds having binding activity to 5-HT₄ receptors. Such compounds according to the description are suitable as anti-emetics and migraine suppressants.

D1, which is considered as the closest prior art, discloses 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamides also suitable as anti-emetics and migraine suppressants.

The technical problem of the present application is thus to be seen in the provision of further, possibly improved compounds suitable as anti-emetics and migraine suppressants. The solution to the above problem is given by the claimed entities (claims 22-31, examples 1-10) characterised by a piperidin-4-yl substitution of the carboxamide-nitrogen, differing thus from the entities of D1 being characterised by a 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl substitution of the carboxamide-nitrogen.

However, as seen in D4 the piperidin-4-yl and the 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl substitution of the carboxamide nitrogen are the most common among different 5-HT₄ agonists. In particular D3 discloses N-piperidin-4-yl-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarboxamides as 5-HT₄ receptor modulators.

In view of the above the exchange of the 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl with a piperidin-4-yl substitution of the carboxamide-nitrogen would be obvious for the person skilled in the art. The requirements of Article 33(3) PCT are thus not fulfilled.

2nd Subject-Matter

The 2nd subject-matter refers to 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamides of the formula (I). As already mentioned neither in the description nor in claim 1, or for that matter in any other claim, were the parameter n and the substituent R₃ in any way defined. The usual in such situations "back-up" position i.e. the examples can neither form a basis for the missing definitions, as they are not covered by the definition of the formula (I) of claim 1 (the group within the brackets represents a methylene group). It is, therefore, at present not apparent how the deficiencies in the definition of the entities of the second subject-matter could be overcome.

1) Article 33(2) PCT

The 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamides disclosed in documents D1 and D2 differ from the presently claimed entities of the formula (I) in the missing alkylene moiety attached to the carboxamide-nitrogen.

Document D7 also discloses 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamides. In particular, in table L the (CH₂)₂NCH₂CH(CH₃) substitution of the carboxamide-nitrogen is disclosed. In the claimed entities the moiety within the brackets is however a non-substituted alkylene group. Therefore, D7 is not prejudicial for the novelty of the second subject-matter.

The requirements of Article 33(2) PCT are thus fulfilled.

2) Article 33(3) PCT

The technical problem underlying the 2nd subject-matter is the provision of 5-HT₄ receptor agonists, which would be suitable as anti-emetics and migraine suppressants.

D1, which is considered as the closest prior art, discloses 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamides also suitable as anti-emetics and migraine suppressants.

The technical problem of the 2nd subject-matter is thus to be seen in the provision of further, possibly improved compounds suitable as anti-emetics and migraine suppressants. As solution to the above problem are claimed entities of the formula (I). However, not a single example falling under the general definition of the formula (I) was synthesized nor tested.

Furthermore, similarly to the argumentation regarding the inventive merit of the first subject-matter on one hand the 6,7-dihydro-4-hydroxy-6-oxo-thieno[2,3-b]pyridine-5-carboxamide core structure is well known among 5-HT₄ receptor agonists and on the other hand documents D3 and D4 have shown possible variations of the substitution of the nitrogen atom of the carboxamido group of said agonists.

The second subject-matter can not therefore be acknowledged to involve inventive ingenuity and thus does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

3) Article 34(4)(a)(i) PCT / Rule 67.1(iv) PCT

For the assessment of the present claims 12-21 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Document:

D7: WO 2005/121151 A (PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC; BAR-HAIM, SHAY; BECKER, OREN; CH) 22 December 2005 (2005-12-22)

can not be considered as prior art document according to the Article 33(2) PCT, because it is published after the filing date of the application. However care should be taken by the applicant while entering the regional phase, because this document is novelty destroying for the second subject-matter.

Re Item VII

nn280

260

Certain defects in the international application

- 1) The relevant background art is missing from the description (Rule 5.1(a)(ii) PCT).
- 2) When entering the regional phase before the EPO, the expression "the spirit of the invention" mentioned in page 38, line 16 can not be allowable under Rule 34 EPC, as it may imply a possible extension of the protection in some vague and not precisely defined way.
- 3) The formulae of claims 1 and 15, 19 and 21 are identical and therefore they shouldn't be numbered in a different way.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1) Neither in the description nor in claim 1, or for that matter in any other claim, were the parameter n and the substituent R_3 in any way defined. The definition of the formulae (I) and (II) is therefore neither clear nor complete and claims 1-21 do not fulfill the requirements of Articles 5 and 6 PCT.
- 2) As also mentioned under Re Item IV, references to 5-HT₄ receptor agonistic, antagonistic etc. activity as of claims 3-10 can not be considered:
 - a) as industrial applicable as 5-HT₄ receptor agonistic activity can not be considered in itself as a therapeutic application. The discovery, that a substance is a 5-HT₄ receptor agonists, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to find a practical application in the form of a defined, real treatment of any pathological condition in order to make a technical contribution to the art and
 - b) as clear (Article 6 PCT), since no instructions, in the form of any testable criteria, are available from the patent documents or from the common general knowledge allowing the skilled person to recognise, which conditions fall within the functional definition e.g. any condition susceptible of being improved or prevented by the 5-HT₄ receptor agonistic activity, and accordingly within the scope of the claim.

The reason for the necessity of this clarification is, that a claim referring to a condition to be treated, which is functionally defined, would not be limited to the treatment of said specified condition (here emesis, migraine etc.), but by contrast embraces an undefined number of conditions all allegedly capable of being improved or prevented by the 5-HT₄ receptor agonistic activity. Under these circumstances the independent claim can only be regarded as clear if means are available to the skilled person for assessing whether or not an additional condition not expressly filed in the application but nevertheless affected by

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/035935

NO. 1

the administration of the said compounds is comprised in the scope of the claim:

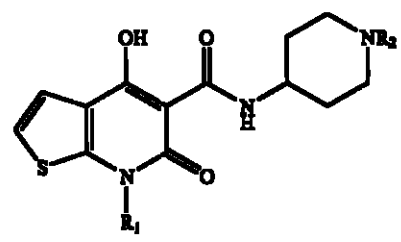
261

Relato folios 263 y 264
- Tarjetas -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		00202	
(21) N° de solicitud:			(51) Int Cl: C07D 485/04, A61K 31/4385, A61P 1/04, A61P 1/08, A61P 1/14, A61P 25/16, A61P 25/28		
22) Fecha de solicitud:			(71) Solicitante(s) EPIX DELAWARE, INC		
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) DHANOA, Dale BECKER, Oren y Otros	
	10/980,769	07/10/04	US	(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/05/06			(87) Publicación Internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 20/04/06		
Fecha de presentación de la solicitud: 06/10/05			N° publicación: WO 2006/041985		
No. de solicitud PCT/US2005/035935					
(54) Título: COMPUESTOS DE TIENOPIRIDINONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto que tiene la fórmula



en donde

- R1 es etilo o isopropilo; y
- R2 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, metilciclopropilo, isopropanol, feniletilo;
- y sus sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

264

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-044404-00000-0000

Fecha: 2007-05-04 16:03:41 Dep. 2020 NUECREACION
Trib. 11 PATENTE/VI Evo: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 264

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 [4]
- ◆ 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 []

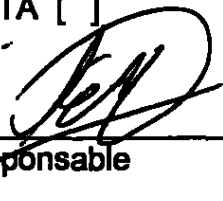
INCOMPLETA []

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 04 MAYO 2007

Carrera 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

265

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDÓÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
EPIX DELAWARE, INC

REFERENCIA	Radicación No.	07 44404
	Solicitud internacional	PCT/US2005/035935
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07951

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. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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 Única No.10 de 2001.


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 6 JUL 2007
adpall