



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DYN
NOR

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-135359

54. TITULO " DERIVADOS DE 2-OXO-IMIDAZOL SUSTITUIDOS CON
DIHIDROXIALQUILO EN N"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 401/04

71. SOLICITANTE BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO Tokyo, Japon

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C.

21 DIC 2007.

909040

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-135359-00000-0000

Fecha: 2007-12-21 16:20:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

13 feb. 2008

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Dirección: Kitanomaru Square, 1-13-12, Kudankita, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667.

Nacionalidad o Domicilio: Tokyo, Japón.

Lugar de Constitución: Japón

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: HASHIMOTO, Masaya; IWASAWA, Yoshikazu; KAWAMOTO, Hiroshi; OHTA, Hisashi; OZAKI, Satoshi; SAGARA, Takeshi; SAKOH, Hiroki; SATOH, Atsushi.

Dirección: c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3002611,

Nacionalidad o Domicilio: Japón.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/314122

Fecha: 11/07/06

Publicación Internacional No. WO 2007/007890 A1

Fecha: 18/01/07

⑥

Título (54) DERIVADOS DE 2-OXO-IMIDAZOL SUSTITUIDOS CON DIHIDROXIALQUILO EN N

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

13/07/05

(31) Número de Solicitud

2005-204264

⑨

Comprobante de Pago No. 07-100,740

Fecha: Diciembre 11 de 2007

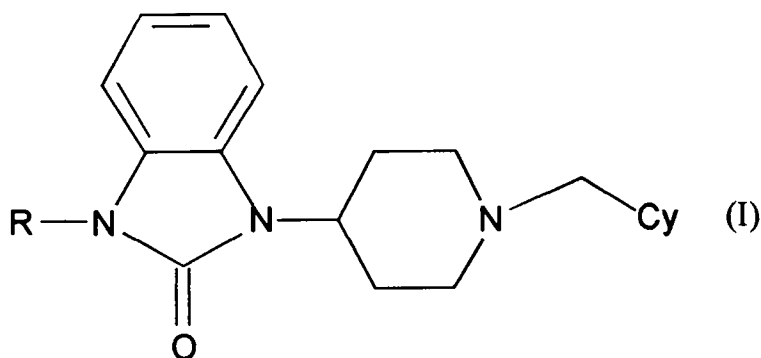
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ 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)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,740
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-135359- -00000-0000

Fecha: 2007-12-21 16:20:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 59

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074916	11/12/2007	5,225,000.00

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

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-06-01-403
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Registro No. 984 de 2007

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito, Notario en y para Tokio, Japón, por el presente certifico que Kenichi Osawa quien es un director del Grupo de Patentes & Marcas, Oficina de desarrollo de Negocios de BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., una sociedad debidamente organizada y existente bajo las Leyes de Japón, domiciliada en Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudankita, Chiyoda-ku, Tokio 102-8667 Japón y quien está autorizado para firmar el documento adjunto por y en nombre de dicha sociedad, ha reconocido él mismo que la firma sobre el documento anterior es la suya propia.

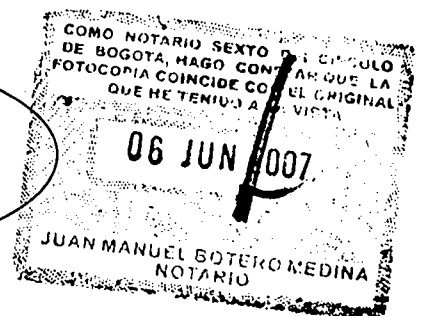
Tokio, Japón; en este día 15 de mayo de 2007

(firma: ilegible)

Sellos.

Notario: Motoharu Furukawa

Oficina de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIA
5-2-1 Kojimachi, Chiyoda-ku,
Tokio, Japón



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

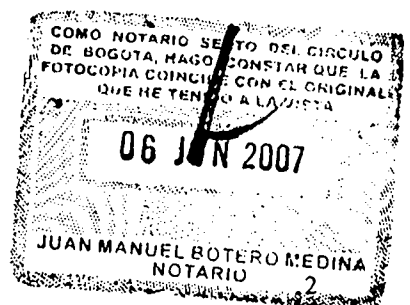
1. País: Japón
Este documento público
2. ha sido firmado por Motoharu Furukawa
3. actuando como Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Motoharu Furukawa, Notario

Certificado

5. en Tokio
6. el día 15 de mayo de 2007
7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
8. 07- No. 015553
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello del Ministerio de Asuntos Exteriores de Japón
- Kazutoyo OYABE
- Por el Ministerio de Asuntos Exteriores

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de junio de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Los abajo firmados.

BANYU PHARMACEUTICAL CO, LTD.
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Japon.

con domicilio en
Kitanomaru Square, 1-13-12
Kudankita, Chiyoda-ku Tokyo,
102-8667, Japon.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado 15 de Mayo de 2007.

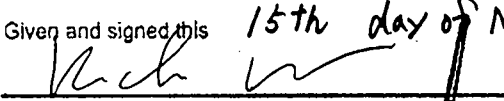
The undersigned, **BANYU PHARMACEUTICAL CO, LTD.** a corporation organized and existing under the laws of Japan

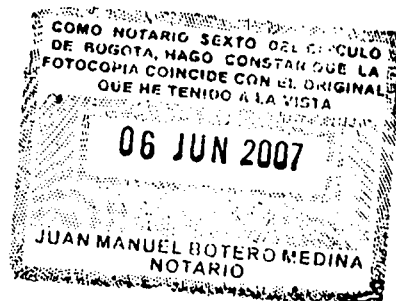
domiciled at **Tokyo, Japan**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogota, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this **15th day of May, 2007**

Kenichi Osawa
Senior director, Patent and Trademark Group
Business Development Office
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



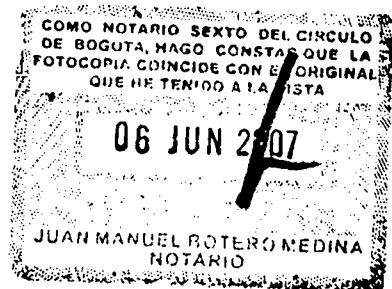
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de _____ (ss)
 Condado de _____
 Hoy de _____ de 200 , compareció
 _____, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 el es _____
 de _____
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de _____
 domiciliada en la ciudad de _____
 Condado _____ de _____
 Estado de _____
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de _____
 ;
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en _____
 Estado de _____, con fecha _____, y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of _____ (ss)
 County of _____
 On this _____ day of _____, 200 ,
 personally
 came _____
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the
 _____ of _____
 the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of _____
 domiciled at the City of _____
 County of _____ State _____ of _____
 _____, legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of _____; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.
 The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
 _____, State of _____, under date of _____
 _____, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.



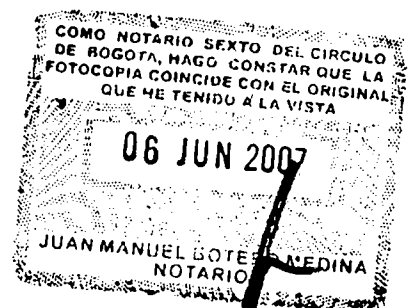
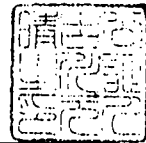
Registration No. 984 of 2007

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned, Notary in and for Tokyo, Japan, do hereby certify that **Kenichi Osawa** who is Senior director of Patent & Trademark Group, Business development Office of **BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, a corporation duly organized and existing under the Laws of Japan, located at Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudankita, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8667 Japan and who is authorized to sign the attached document for and on behalf of said corporation, has acknowledged himself that signature on the foregoing document is his own.

Tokyo, Japan ; on this 15th day of May, 2007


Notary: MOTOHARU FURUKAWA



認 証

嘱託人 萬有製薬株式会社（本店 東京都千代田区九段北一丁目13番12号北の丸スクエア） 特許・商標グループ シニアディレクター 大澤健一 は、日本国法に基づいて設立された同会社を代表しその権限に基づき添付証書に署名した旨、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

平成19年 5 月 15 日、本公証人役場において

東京都千代田区麹町5丁目2番地1

東京法務局所属

公 証 人

Notary

Motoharu Furukawa

MOTOHARU FURUKAWA

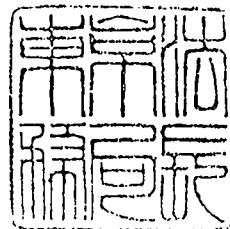
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 15日

東京法務局長

戸田 信久



APOSTILLE

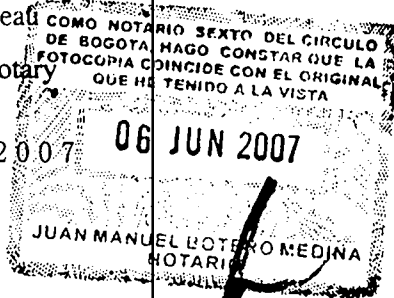
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

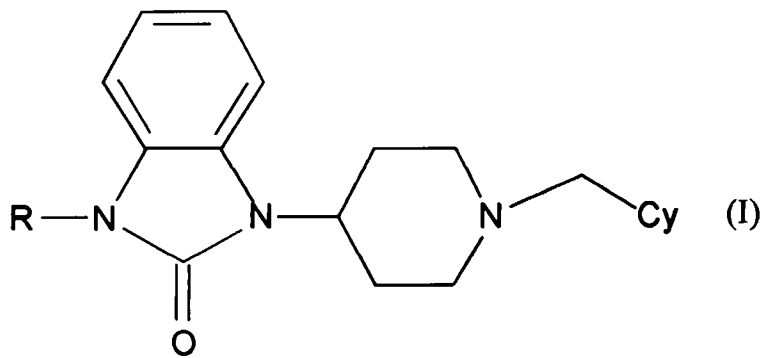
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MOTOHARU FURUKAWA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MOTOHARU FURUKAWA, Notary
Certified
5. at Tokyo
6. 15 th May, 2007
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- N^o 015553
9. Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



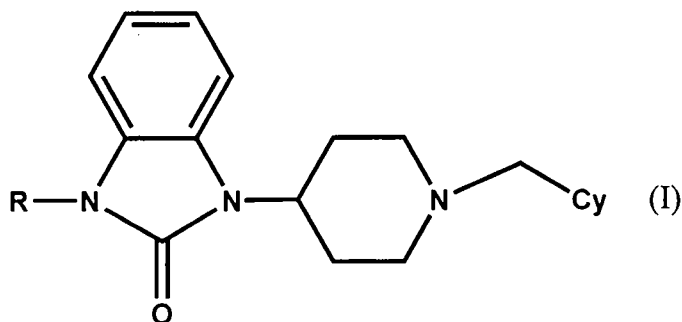


(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 401/04	
22) Fecha de solicitud: 21-12-07				(71) Solicitante(s) BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 2005-204264 (32) Fecha 13-07-05 (33) País JP				(72) Inventor(es) HASHIMOTO, Masaya; IWASAWA, Yoshikazu; KAWAMOTO, Hiroshi; OHTA, Hisashi; OZAKI, Satoshi; SAGARA, Takeshi; SAKOH, Hiroki; SATOH, Atsushi.	
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-02-08				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 18-01-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 11-07-06				N° publicación: WO2007/007890 A1	
No. de solicitud PCT/ JP2006/314122					
(54) Título: DERIVADOS DE 2-OXO-IMIDAZOL SUSTITUIDOS CON DIHIDROXIALQUILO EN N					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I):



en el que, R representa un grupo alquilo C₁ - C₆ sustituido por dihidroxi, y Cy representa un grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/314122
A. CLASIFICACION DE MATERIA Ver hoja extra		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
C07D 401/04, A61K 31/454, A61P3/04, A61P9/00, A61P9/02, A61P9/10, A61P13/02, A61P19/02, A61P19/06, A61P25/06, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/24, A61P25/28, A61P29/00, A61P43/00		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
CAPLUS (STN), REGISTRO (STN)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X A	WO 98/54168 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 3 de diciembre, 1998 (03.12.98), Texto completo; particularmente, reivindicaciones 1 a 18; página 1, línea 17 a página 4, línea 21; página 15, línea 17 a 20; página 17, líneas 3 a 5; ejemplos 9, 10, 20, 69, 70, 128 & EP 990653 A1 & US 6258825 B1 & EP 990653 B1	1-4, 6, 7, 14 15 5, 8-13
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
25 de Septiembre de 2006 (25.09.06)		3 de Octubre de 2006 (03.10.06)
Nombre y dirección de correo de ISA/		Funcionario autorizado
Oficina de Patente Japonesa		
Facsimile No.		Teléfono No.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/JP2006/314122

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	KAWAMOTO, H. y col, Descubrimiento de la primera molécula pequeña, potente y selectiva antagonista del receptor (ORL1): 1-[(3R, 4R)-1-ciclooctilmetil-3-hidroximetil-4-piperidil]-3-etil-1, 3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (J-113397), J Med Chem, 1999, vol. 42, No. 25, p. 5061-3, texto completo, particularmente, introducción, página 5063, columna izquierda, líneas 11 a 18	1-15
A	WO 96/13262 A1 (MERCK & CO., INC.), 9 de mayo de 1996 (09.05.96), texto completo & US 5574044 A & EP 786997 A1 & US 5691323 A & JP 2002-515008 A	1-15
A	WO 97/40035 A1 (NEUROSEARCH AS), 30 de octubre de 1997 (30.10.97), texto completo, particularmente, ejemplo 5 & EP 898568 A1 & US 6180649 B1	1-15
A	JP 48-474 A (SUMITOMO CHEM CO., LTD.), 6 de enero, 1973 (06.01.73), reivindicaciones; página 2, superior izquierdo, líneas 12 a 20 & JP 51-36753 B2	1-15
A	JP 2002-509148 A (PFIZER INC.), 26 de marzo de 2002 (26.03.02), reivindicación 1; par. Nos. [0001], [0018] & WO 99/36421 A1 & EP 1049689 A1 & EP 1049689 B1 & US 6423725 B1 & JP 3342478 B2	1-15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
 información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
 PCT/JP2006/314122

Continuación de A. Clasificación de materia
 (Clasificación Patente Internacional (CPI))

CO7D401/04 (2006.01) i, A61K31/454 (2006.01) i, A61P3/04 (2006.01) i,
 A61P9/00 (2006.01) i, A61P9/02 (2006.01) i, A61P9/10 (2006.01) i,
 A61P13/02 (2006.01) i, A61P19/02 (2006.01) i, A61P19/06 (2006.01) i,
 A61P25/06 (2006.01) i, A61P25/14 (2006.01) i, A61P25/16 (2006.01) i,
 A61P25/18 (2006.01) i, A61P25/24 (2006.01) i, A61P25/28 (2006.01) i,
 A61P29/00 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i,

(De acuerdo con la clasificación de Patente Internacional (CPI) o a las dos clasificaciones internacionales y CPI)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/314122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)

C07D401/04, A61K31/454, A61P3/04, A61P9/00, A61P9/02, A61P9/10, A61P13/02, A61P19/02, A61P19/06, A61P25/06, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/24, A61P25/28, A61P29/00, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98/54168 A1 (BANYU PHARM CO., LTD.), 03 December, 1998 (03.12.98), Full text; particularly, Claims 1 to 18; page 1, line 17 to page 4, line 21; page 15, lines 17 to 20; page 17, lines 3 to 5; examples 9, 10, 20, 69, 70, 128 & EP 990653 A1 & US 6258825 B1 & EP 990653 B1	1-4, 6, 7, 14, 15 5, 8-13

☒ 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 application or patent 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 referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 September, 2006 (25.09.06)Date of mailing of the international search report
03 October, 2006 (03.10.06)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/314122

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KAWAMOTO, H. et al, Discovery of the first potent and selective small molecule opioid receptor-like (ORL1) antagonist: 1-[(3R,4R)-1-cyclooctylmethyl-3-hydroxymethyl-4-piperidyl]-3-ethyl-1, 3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (J-113397), J Med Chem, 1999, Vol.42, No.25, p.5061-3, full text, particularly, Introduction, page 5063, left column, lines 11 to 18	1-15
A	WO 96/13262 A1 (MERCK & CO., INC.), 09 May, 1996 (09.05.96), Full text & US 5574044 A & EP 786997 A1 & US 5691323 A & JP 2002-515008 A	1-15
A	WO 97/40035 A1 (NEUROSEARCH AS), 30 October, 1997 (30.10.97), Full text; particularly, example 5 & EP 898568 A1 & US 6180649 B1	1-15
A	JP 48-474 A (SUMITOMO CHEM CO., LTD.), 06 January, 1973 (06.01.73), Claims; page 2, upper left, lines 12 to 20 & JP 51-36753 B2	1-15
A	JP 2002-509148 A (PFIZER INC.), 26 March, 2002 (26.03.02), Claim 1; Par. Nos. [0001], [0018] & WO 99/36421 A1 & EP 1049689 A1 & EP 1049689 B1 & US 6423725 B1 & JP 3342478 B2	1-15

72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/314122

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC)) C07D401/04(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P25/06(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i (According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)
--

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

18 de Enero de 2007 (18.01.2007)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2007/007890 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

CO7D401/04 (2006.01)
A61K31/454 (2006.01)
A61P3/04 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01)
A61P9/02 (2006.01)
A61P9/10 (2006.01)
A61P13/02 (2006.01)
A61P19/02 (2006.01)
A61P19/06 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)
A61P25/14 (2006.01)
A61P25/16 (2006.01)
A61P25/18 (2006.01)
A61P25/24 (2006.01)
A61P25/28 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)
A61P43/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/JP2006/314122

(22) Fecha de Registro Internacional: 11 de Julio de 2006 (11.07.2006)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
2005-204264 13 de Julio de 2007 (13.07.2005) JP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto EU):
BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudankita, Chiyoda-ku Tokyo, 102-8667 (JP).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): HASHIMOTO, Masaya [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). IWASAWA, Yoshikazu [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). KAWAMOTO, Hiroshi [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). OHTA, Hisashi [JP/JP]; c/o BANYU

PHARMACEUTICAL CO., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). OZAKI, Satoshi. [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). SAGARA, Takeshi [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). SAKOH, Hiroki [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP). SATOH, Atsushi [JP/JP]; c/o BANYU PHARMACEUTICAL CO., Ltd., Tsukuba Research Institute, 3, Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki 3002611 (JP).

(74) Representante Común: BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.; Kitanomaru Square, 1-13-12 Kudankita, Chiyoda-ku Tokyo, 102-8667 (JP).

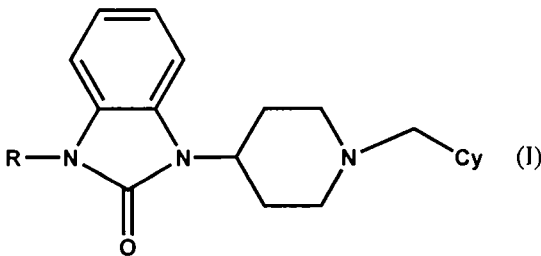
(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (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, TG).

Publicado:
— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 2-OXO-IMIDAZOL SUSTITUIDOS CON DIHIDROXIALQUILO EN N



(57) Resumen: La invención proporciona los compuestos representados por la fórmula (I) [en los que, R representa un grupo alquilo C₁ - C₆ sustituido con dihidroxi, y Cy representa un grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido]. Estos compuestos actúan como antagonistas del receptor de nociceptina, y son útiles, por ejemplo, como agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos, dependencia o adicción a analgésicos narcóticos; potenciadores de la analgesia; agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes de tratamiento o profilaxis para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia; agentes para tratar anormalidad cognitiva del desarrollo; remedio para la esquizofrenia; agentes para tratar enfermedades neurodegenerativas; antidepresivos o agentes de tratamiento para trastorno afectivo; agentes de tratamiento o profilaxis para diabetes insípida; agentes de tratamiento o profilaxis para poliuria; y remedio para la hipotensión y similares.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 1 月 18 日 (18.01.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/007890 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/04 (2006.01)	A61P 25/06 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	A61P 25/14 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 25/16 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 25/18 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)	A61P 25/24 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/314122

(22) 国際出願日: 2006 年 7 月 11 日 (11.07.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-204264 2005 年 7 月 13 日 (13.07.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目 1 番 12 号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋本 雅也

(HASHIMOTO, Masaya) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 岩沢 善一 (IWASAWA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 川元 博 (KAWAMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 太田 尚 (OHTA, Hisashi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 尾崎 諭司 (OZAKI, Satoshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 相良 武 (SAGARA, Takeshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 酒向 弘毅 (SAKOH, Hiroki) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 佐藤 淳志 (SATO, Atsushi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).

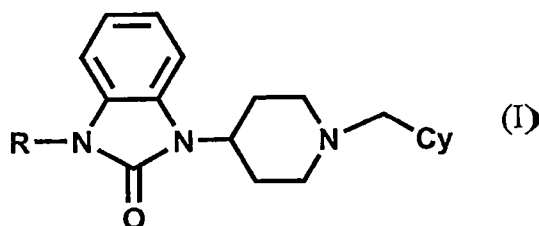
(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目 1 番 12 号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

/続葉有/

(54) Title: N-DIHYDROXYALKYL-SUBSTITUTED 2-OXOIMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-ジヒドロキシアルキル置換 2-オキソイミダゾール誘導体



(57) Abstract: It is intended to provide a compound represented by the formula (I) (wherein R represents an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms substituted with 2 hydroxyl groups, Cy represents a bicyclic or tricyclic aliphatic carbocyclic group having 6 to 10 carbon atoms which may have a substituent in some cases). The compound acts as a nociceptin receptor antagonist and is useful as, for example, a narcotic analgesic resistance reversal agent; a reversal agent for narcotic analgesic dependency or withdrawal syndrome; an analgesic

action enhancing agent; an anti-obesity agent or an appetite control agent; an improving agent or preventive agent for decline in learning and memory abilities or dementia symptom; an improving agent for cognitive function in the developmental stage; a therapeutic agent for schizophrenia; a therapeutic agent for regressive neurodegenerative disease; an antidepressant agent or an emotion control agent; a therapeutic agent or preventive agent for diabetes insipidus; a therapeutic agent or preventive agent for polyuria; a therapeutic agent for hypopicsis and the like.

(57) 要約: 式(I) [式中、Rは、2つの水酸基で置換されている炭素数 1~6 のアルキル基を表し、Cyは、場合により置換基を有していてもよい炭素数 6~10 の 2 又は 3 環性の脂肪族炭素環基を表す] で表される化合物を提供する。この化合物は、ノシセプチン受容体拮抗剤として作用し、例えば、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬; 麻薬性鎮痛薬による依存性もしくは退薬性症候群克服薬; 鎮痛作用増強薬; 抗肥満薬もしくは食欲調節薬; 学習記憶力低下もしくは痴呆症状の改善薬もしくは予防薬; 発達期認知機能改善薬; 精神分裂症治療薬; 退行性神経変性疾患治療薬; 抗うつ薬もしくは感情調節薬; 尿崩症治療薬もしくは予防薬; 多尿症治療薬もしくは予防薬; 低血圧治療薬等に有用である。

WO 2007/007890 A1



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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

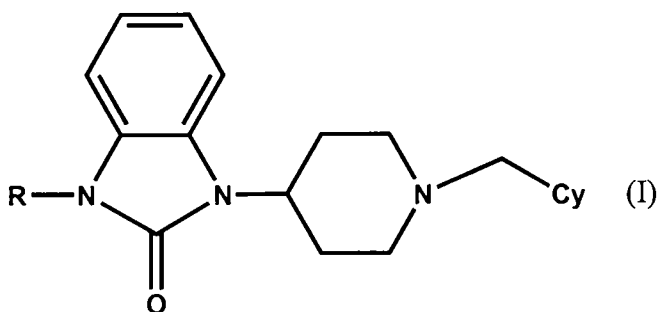
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

DERIVADOS DE 2-OXO-IMIDAZOL SUSTITUIDOS CON DIHIDROXIALQUILO EN N

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 La invención proporciona los compuestos representados por la fórmula (I)



- [en los que, R representa un grupo alquilo $C_1 - C_6$ sustituido con dihidroxi, y Cy representa un grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico $C_6 - C_{10}$ opcionalmente sustituido]. Estos compuestos actúan como antagonistas del receptor de nociceptina, y son útiles, por ejemplo, como
- 10 agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos, dependencia o adicción a analgésicos narcóticos; potenciadores de la analgesia; agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes de tratamiento o profilaxis para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia; agentes para tratar anomalía cognitiva del desarrollo; remedio para la esquizofrenia; agentes para tratar enfermedades neurodegenerativas; antidepresivos o agentes de tratamiento para trastorno afectivo;
- 15 agentes de tratamiento o profilaxis para diabetes insípida; agentes de tratamiento o profilaxis para poliuria; y remedio para la hipotensión y similares.

DERIVADOS DE 2-OXO-IMIDAZOL SUSTITUIDOS CON DIHIDROXIALQUILO EN N
Campo Técnico

Esta invención se refiere a sustancias que muestran un antagonismo a la unión de nociceptina al receptor de nociceptina ORL1 (receptor de tipo opioide-1).

- 5 Los compuestos que inhiben la unión de nociceptina al receptor de nociceptina ORL1 son útiles como analgésicos contra enfermedades acompañadas de dolor tales como dolor canceroso, dolor postoperatorio, migraña, gota; reumatismo crónico, dolor crónico y neuralgia; agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos representados por morfina; agentes para aliviar la dependencia de analgésicos narcóticos representados por morfina o de la adicción; potenciadores de la analgesia;
- 10 agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes de tratamiento o profilaxis para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia de la edad, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer; agentes para tratar anomalía cognitiva del desarrollo en trastorno de hiperactividad con déficit de atención y discapacidad del aprendizaje; remedio para la esquizofrenia; agentes para tratar enfermedades neurodegenerativas representadas por Parkinson y corea; antidepresivos o agentes de tratamiento para
- 15 trastorno afectivo; agentes de tratamiento o profilaxis para diabetes insípida; agentes de tratamiento o profilaxis para poliuria; y remedio para la hipotensión y similares.

TÉCNICA ANTERIOR

- La nociceptina (la misma sustancia que la orfanina FQ) es un péptido que consiste en 17 unidades aminoácidas que tiene una estructura similar a la del péptido opioide. La nociceptina presenta
- 20 actividad sobre la reactividad contra la estimulación nociceptiva, actividad de estimulación del apetito, actividad para reducir la capacidad de aprendizaje espacial, antagonismo contra la acción analgésica de agonistas opiáceos clásicos, acción inhibitoria de la liberación de dopamina, acción diurética de agua, acción vasodilatadora y acción de reducción de la tensión sanguínea sistémica, y se considera que participa en el control intracerebral del dolor, apetito y aprendizaje y memoria a través de un receptor de
- 25 nociceptina ORL1 [véase Nature, 377, 532 (1995); Society for Neuroscience, 22, 455 (1996); NeuroReport, 8, 423 (1997); Eur. J. Neuroscience, 9, 194 (1997); Neuroscience, 75, 1 (1996); ibid., 333(1996); Life Sciences, 60, PL15 (1997); ibid., PL141(1997); Proceedings for National Academy of Sciences, 94, 14858 (1997)].

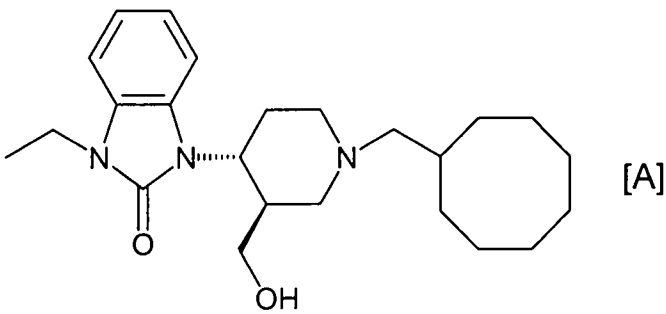
- Además, es conocido que la tolerancia a la morfina se reduce o la capacidad de aprendizaje y
- 30 memoria mejoran en ratones con genes inactivados en los que la expresión del receptor de nociceptina ORL1 está inhibida [véase Neuroscience Letters, 237, 136 (1997); Nature, 394, 577 (1998)].

También se ha reseñado que la nociceptina en si induce síntomas que se asemejan a los síntomas de la abstinencia que se observa en los adictos a la morfina, y que el antagonista no peptídico del receptor de nociceptina mejora la tolerancia, la dependencia y los síntomas que se asemejan a los síntomas de la abstinencia de la morfina [véase *Psychopharmacology*, 151, 344-350 (2000); *Journal of Neuroscience*, 20, 7640 (2000)].

Por otra parte, se ha reseñado que los ratones defectuosos para el precursor proteínico de la nociceptina muestran comportamientos que se asemejan a la ansiedad y cambios de la respuesta al estrés [véase *Proceedings for National Academy of Sciences*, 96, 10444 (1999)].

Por lo tanto, las sustancias que inhiben específicamente la unión de nociceptina al receptor de nociceptina ORL1 son útiles como analgésicos contra enfermedades acompañadas de dolor, tales como dolor canceroso, dolor postoperatorio, migraña, gota, reumatismo crónico, dolor crónico y neuralgia; agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos representados por morfina; agentes para aliviar la dependencia de analgésicos narcóticos representados por morfina o de la adicción; potenciadores de la analgesia; agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes de tratamiento o profilaxis para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia de la edad, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer; agentes para tratar anomalía cognitiva del desarrollo en trastorno de hiperactividad con déficit de atención y discapacidad del aprendizaje; remedio para la esquizofrenia; agentes para tratar enfermedades neurodegenerativas representadas por Parkinson y corea; antidepresivos o agentes de tratamiento para trastorno afectivo; agentes de tratamiento o profilaxis para diabetes insípida; agentes de tratamiento o profilaxis para poliuria; y remedio para la hipotensión y similares.

La publicación de patente internacional WO98/54168 o *J. Med. Chem.* 5061-5063 (1999) describen compuestos que presentan antagonismo a la unión de nociceptina al receptor de nociceptina ORL1. En particular, se describe el compuesto de la siguiente fórmula (A)



(en lo sucesivo denominado "Compuesto A") como que presenta un antagonismo selectivo excelente a la unión de nociceptina al receptor de nociceptina.

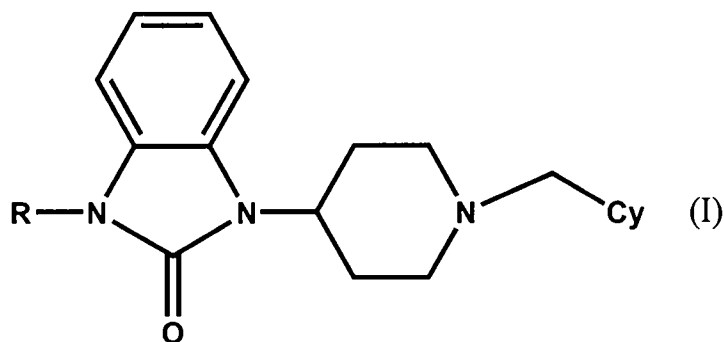
Publicación de patente internacional WO98/54168

J. Med. Chem., 1999, 5061-5063

5 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los presentes inventores han investigado compuestos de estructuras análogas a la del Compuesto A en la búsqueda de compuestos que muestren actividad antagonista de la unión de nociceptina al receptor de nociceptina ORL1, descubriendo que aquellos compuestos que tienen un grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico con números específicos de carbonos en lugar del grupo ciclooctilo y también que tienen un grupo sustituyente dihidroxialquilo en el átomo de nitrógeno poseen actividades muy equilibradas no sólo de inhibición selectiva de nociceptina en el receptor de nociceptina sino que también exhiben excelentes propiedades metabólicas *in vivo*, y los compuestos pueden ser particularmente adecuados para la aplicación al ser humano. La presente invención se completa basándose en ese descubrimiento.

Así, la presente invención proporciona
(1) derivados de 2-oxoimidazol representados por la fórmula (I)



en los que R representa un grupo alquilo $C_1 - C_6$ sustituido con dihidroxi, y Cy representa un grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico $C_6 - C_{10}$ opcionalmente sustituido o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención además proporciona

(2) preparaciones farmacéuticas que comprenden adyuvantes farmacéuticamente aceptables y una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en (1) anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(3) analgésico; agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos representados por morfina;

5 agentes para aliviar la dependencia de analgésicos narcóticos representados por morfina o de la adicción;
potenciadores de la analgesia; agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes de tratamiento
o profilaxis para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia de la edad, enfermedades cerebrovasculares
y enfermedad de Alzheimer; agentes para tratar anomalía cognitiva del desarrollo en trastorno de
hiperactividad con déficit de atención y discapacidad del aprendizaje; remedio para la esquizofrenia;
10 agentes para tratar enfermedades neurodegenerativas representadas por Parkinson y corea;
antidepresivos o agentes de tratamiento para trastorno afectivo; agentes de tratamiento o profilaxis para
diabetes insípida; agentes de tratamiento o profilaxis para poliuria; y remedio para la hipotensión; que
comprende un compuesto tal como se describe en (1) anteriormente o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo como ingrediente activo.

15 MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCIÓN

A continuación la invención se explica en detalle, refiriéndose a los ejemplos específicos.

En la fórmula (I), R representa un grupo alquilo C₁ - C₆ que tiene dos grupos hidroxilo, ejemplos específicos incluyen 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo, 2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propilo, 3-hidroxi-1-(hidroximetil)propilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo, 2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)butilo, 2,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)butilo, 2,4-dihidroxi-1-(hidroximetil)butilo, 2,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)butilo, 3,4-dihidroxi-1-(hidroximetil)butilo, 3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)butilo, 2,3-dihidroxi-1,1-dimetilpropilo, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metilpropilo, 3-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metilpropilo, 1,1-bis(hidroximetil)propilo, 2,3-dihidroxi-1,2-dimetilpropilo, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2,3-dihidroxi-1-etilpropilo, 2-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propilo, 2-hidroxi-1-(1-hidroxietil)propilo, 3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propilo, 2,3-dihidroxi-hexilo, 2,4-dihidroxi-hexilo, 2,5-dihidroxi-hexilo, 2,6-dihidroxi-hexilo, 3,4-dihidroxi-hexilo, 3,5-dihidroxi-hexilo, 3,6-dihidroxi-hexilo, 4,5-dihidroxi-hexilo y 4,6-dihidroxi-hexilo.

Ejemplos preferidos son grupos alquilo $C_3 - C_4$ que tienen dos grupos hidroxilo y, en particular, se recomiendan los grupos 2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)etilo y 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo.

5 Cy representa un grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico C_6-C_{10} opcionalmente sustituido.

Como “sustituyente” en “grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico $C_6 - C_{10}$ opcionalmente sustituido” puede nombrarse, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro y similares y grupos alquilo $C_1 - C_6$ tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo y similares. Preferiblemente, se recomiendan los grupos alquilo $C_1 - C_4$.

10 “Grupos carbocíclicos alifáticos bicíclicos o tricíclicos $C_6 - C_{10}$ ” significa grupos carbocíclicos alifáticos que son grupos bicíclicos o tricíclicos. Por ejemplo, se nombran espiro[2.5]oct-4-ilo, espiro[2.5]oct-5-ilo, espiro[2.5]oct-6-ilo, espiro[3.5]non-5-ilo, espiro[3.5]non-6-ilo, espiro[3.5]non-7-ilo, espiro[4.5]dec-6-ilo, espiro[4.5]dec-7-ilo, espiro[4.5]dec-8-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 1-espiro(biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan)-3-ilo, 1-espiro(biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan)-5-ilo, 1-espiro(biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan)-6-ilo y similares.

15 Como ejemplos específicos de Cy, pueden nombrarse espiro[2.5]oct-4-ilo, espiro[2.5]oct-5-ilo, espiro[2.5]oct-6-ilo, espiro[3.5]non-5-ilo, espiro[3.5]non-6-ilo, espiro[3.5]non-7-ilo, espiro[4.5]dec-6-ilo, espiro[4.5]dec-7-ilo, espiro[4.5]dec-8-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-6-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-ilo, 1-espiro(biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan)-3-ilo, 1-espiro(biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan)-5-ilo, 1-espiro(biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan)-6-ilo y similares. Preferiblemente, se recomiendan espiro[4.5]dec-6-ilo, espiro[2.5]oct-4-ilo, espiro[3.5]non-5-ilo, 3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 1-espiro(biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan)-3-ilo y similares.

25 De acuerdo con la invención, mediante la adopción de los derivados de 2-oxoimidazol que tienen en su átomo nitrógeno de la posición 1 un grupo dihidroxialquilo y que además tienen como Cy un grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, pueden proporcionarse compuestos que presentan una actividad fisiológica muy equilibrada de antagonismo excelente del receptor de nociceptina y también una estabilidad metabólica excelente.

30 Como ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (I), pueden nombrarse los siguientes:

1) 1-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)etil)-3-[1-espiro[4.5]dec-6-ilmetil]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona,

- 2) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(6S)-espiro[4.5]dec-6-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 3) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(6R)-espiro[4.5]dec-6-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 5 4) 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(6S)-espiro[4.5]dec-6-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 5) 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(6R)-espiro[4.5]dec-6-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 6) 1-(2,3-dihidroxipropil)-3-[1-(espiro[3.5]non-5-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 10 7) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(5S)-espiro[3.5]non-5-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 8) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(5R)-espiro[3.5]non-5-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 15 9) 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(5S)-espiro[3.5]non-5-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 10) 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(5R)-espiro[3.5]non-5-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 11) 1-(2,3-dihidroxipropil)-3-{1-[(3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)metil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 20 12) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-(1-[[1S,2S,4R]-3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 13) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-(1-[[1S,2R,4R]-3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 25 14) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-(1-[[1R,2R,4S]-3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 15) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-(1-[[1R,2S,4S]-3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 16) 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3-(1-[[1S,2S,4R]-3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 30 17) 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-3-(1-[[1S,2R,4R]-3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,

- 18) 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-(1-[(1R,2R,4S)-3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 19) 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-(1-[(1R,2S,4S)-3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 5 20) 1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 21) 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 22) 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(4R)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 10 23) 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 24) 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(4R)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 15 25) 1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-[1-(espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 26) 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 27) 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(1R,3R,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 20 28) 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(1S,3R,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 29) 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(1S,3S,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 25 30) 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 31) 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(1R,3R,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 32) 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(1S,3R,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 30 33) 1-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(1S,3S,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,

- 34) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 35) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(4R)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 5 36) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 37) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-[1-(espiro[biciclo-[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 38) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 10 39) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(1R,3R,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 40) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(1S,3R,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 15 41) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(1S,3S,4R)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 42) 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 43) 1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 20 44) 1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(4R)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 45) 1-[(2S)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 25 y
- 46) 1-[(2S)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(4R)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.
- Preferiblemente, se recomiendan
- 1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo-[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- 30 1-[(2S o 2R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,

1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,

1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5 y

1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-[1-[(6S o 6R)-espiro[4.5]dec-6-ilmetil]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

Procedimientos de producción de los compuestos representados por la fórmula (I)

Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden prepararse siguiendo los procedimientos de producción o también los procedimientos tal como se describen en el documento WO98/54168.

Procedimiento de producción 1

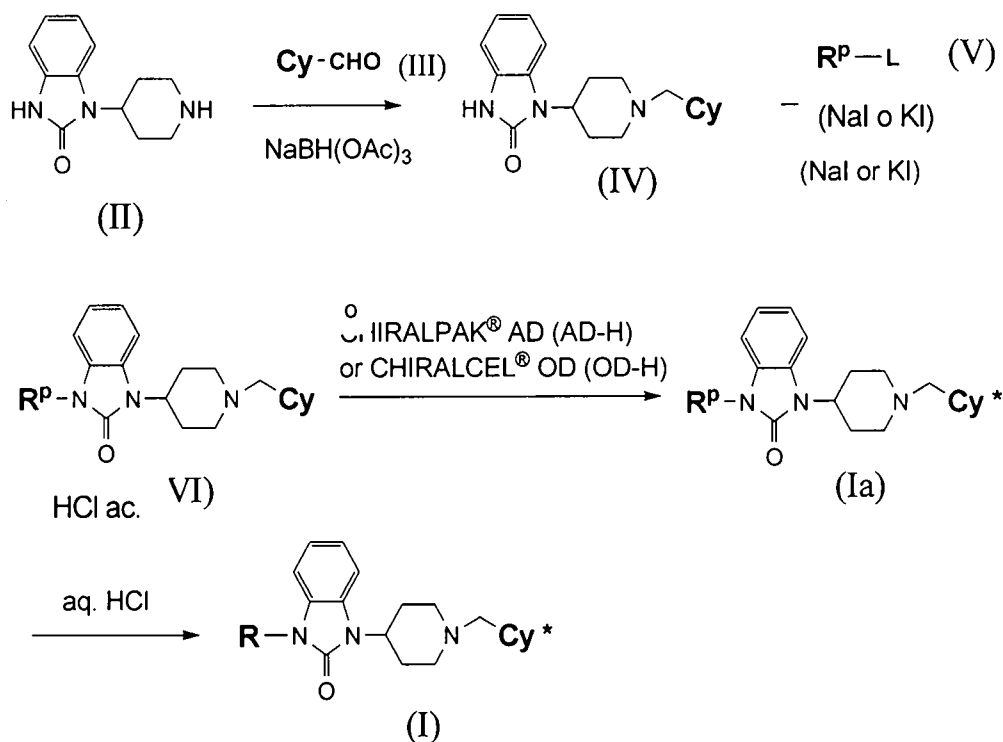
El procedimiento de producción 1 usa 1,3-dihidro-1-(4-piperidinil)-2H-bencimidazol-2-ona que es un compuesto conocido, y proporciona compuestos de la fórmula (I) mediante etapas de tres o cuatro pasos.

BY0065PV

-10-

Esquema de reacción 1

reaction scheme 1



en el que, R^p representa un grupo alquilo inferior que tiene dos grupos hidroxilo protegidos, L representa un grupo saliente, Cy^* representa un Cy ópticamente activo, y Cy y R tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 5 Un compuesto de la fórmula (II) y un compuesto de la fórmula (III) se someten a una reacción de alquilación reductora en un disolvente orgánico en presencia de un agente reductor, proporcionando un compuesto de la fórmula (IV).

- En lo que respecta a la proporción de uso de los compuestos de las fórmulas (II) y (III), respectivamente, se usan normalmente en cantidades equimolares, o cualquiera de ellos se usa en un ligero exceso molar.

Como agente reductor, pueden nombrarse por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, biscianoborohidruro de zinc, biscianoborohidruro de níquel y similares.

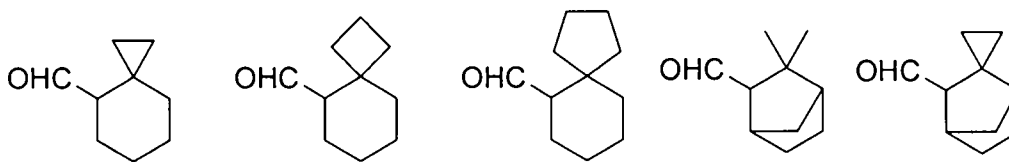
En lo que respecta a la proporción de uso del agente reductor, puede ser de un mol a un exceso molar, preferiblemente 1 - 5 moles, por mol del compuesto representado por la fórmula (II).

- 15 La reacción normalmente se realiza en un disolvente orgánico. Ejemplos de disolventes útiles incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y propanol; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano ("THF") y dioxano; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno,

cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, clorobenceno y xileno; y disolventes polares apróticos tales como dimetilformamida ("DMF"), acetonitrilo y triamida hexametilfosfórica, o mezclas de disolventes de los anteriores.

La temperatura de reacción ejemplar normalmente varía en el intervalo de -20°C - 100°C ,
5 preferiblemente 0°C - temperatura ambiente, y el tiempo de reacción varía normalmente de 5 minutos a 7 días, preferiblemente 1 - 6 horas.

Como compuestos representados por la fórmula (III), por ejemplo, pueden usarse los siguientes compuestos.



10 Después el compuesto de la fórmula (IV) se condensa con un compuesto de la fórmula (V) en un disolvente orgánico en presencia de una base, proporcionando un compuesto de la fórmula (VI).

En lo que respecta a la proporción de uso del compuesto de la fórmula (V), puede variar en el intervalo de un a mol a un exceso molar, preferiblemente 1 - 5 moles, por mol del compuesto de la fórmula (IV).

15 Ejemplos de base útil incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida potásica, carbonato potásico y carbonato sódico. Preferiblemente, se recomiendan hidruro sódico e hidruro potásico.

En lo que respecta a la proporción de uso de tal base, por ejemplo, puede variar en el intervalo de un mol a un exceso molar, preferiblemente 1 - 5 moles, por mol del compuesto de la fórmula (V).

20 Puede añadirse un haluro de metal alcalino tal como yoduro sódico, yoduro potásico o similares al sistema de reacción para promover la reacción. En lo que respecta a la proporción de uso en tal ocasión, por ejemplo, puede usarse de 0,1 mol a exceso molar de un haluro de metal alcalino por mol del compuesto de la fórmula (IV).

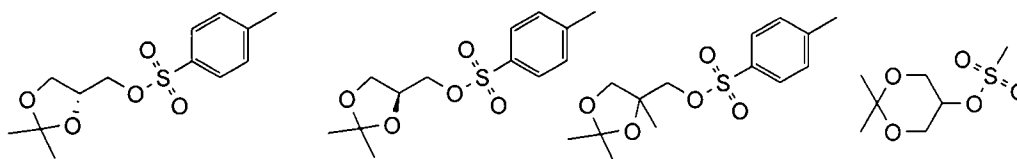
25 Como disolvente orgánico, puede nombrarse, por ejemplo, DMF, THF, hexametilfosforictriamida y similares.

La temperatura de reacción ejemplar normalmente varía de 0°C a 150°C , recomendándose preferiblemente de temperatura ambiente a 130°C . El tiempo de reacción normalmente varía de 5 minutos a 7 días, preferiblemente de una hora a 12 horas.

En el compuesto de la fórmula (V), I representa un grupo saliente que puede ser, por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, flúor, cloro o bromo.

Ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula (V) incluyen los siguientes.

5



Sucesivamente el compuesto de la fórmula (VI) se resuelve ópticamente con una columna ópticamente activa, cuando sea necesario, proporcionando un compuesto de la fórmula (Ia) ópticamente activo, y después se eliminan los grupos protectores de los grupos hidroxilo del compuesto de la fórmula (Ia) proporcionando un compuesto de la fórmula (I).

Tales grupos protectores de hidroxilo no están sometidos a ninguna limitación particular, en tanto en cuanto tengan la función requerida. Por ejemplo, pueden nombrarse grupos tales como terc-butilo; alquilsililo, por ejemplo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo y terc-butildifenilsililo; metoximetilo; tetrahidropiraniilo; trimetilsililetoximetilo; aralquilo, por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo, 2,3-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo y tritilo; y acilo, por ejemplo, formilo y acetilo, entre los cuales se prefieren particularmente metoximetilo, tetrahidropiraniilo, tritilo, trimetilsililetoximetilo, terc-butildimetilsililo y acetilo.

En particular, como grupos protectores de 1,2- o 1,3-dioles, pueden nombrarse por ejemplo, metilenoacetal, etilidenoacetal, feniletilidenoacetal, 4-metoxifeniletidenoacetal, isopropilidenoacetal y bencilidenoacetal.

Los medios para eliminar los grupos protectores difieren dependiendo de la clase de grupos protectores y la estabilidad de los compuestos individuales representados por fórmula [Ia]. Por ejemplo, la eliminación se realiza siguiendo los procedimientos que se describen en la bibliografía [véase Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons Co., (1981)] o los análogos a ellos, por solvólisis usando ácido o base, es decir, un procedimiento que tiene, por ejemplo, actúan sobre el compuesto objeto de 0,01 mol a un gran exceso molar de ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido clorhídrico o similares; o de equimolar a un gran exceso molar de base, preferiblemente hidróxido potásico, hidróxido cálcico o similares; la reducción química mediante

el uso de un complejo de metal hidrogenado o mediante reducción catalítica usando un catalizador de paladio sobre carbono o catalizador de níquel Raney.

En el caso de los grupos protectores de dioles tales como cetel, acetal y similares, la desprotección puede efectuarse hidrolizando el compuesto de la fórmula (VI) usando ácido clorhídrico, en un disolvente tal como THF, dioxano o similares, de temperatura ambiente a 100°C.

Cuando sea necesario, el compuesto de la fórmula (VI) puede resolverse ópticamente mediante cromatografía usando una columna ópticamente activa, proporcionando un compuesto ópticamente activo de la fórmula (Ia).

Como columna ópticamente activa, pueden nombrarse por ejemplo CHIRALPAK® AD, CHIRALPAK® AD-H, CHIRAL CELL® OD y CHIRAL CELL® OD-H (Daicel Co., Ltd.).

Como disolvente eluyente en esa ocasión, pueden usarse mezclas de disolventes tales como hexano/2-propanol/dietilamina = 1900/100/2 - 800/200/1 en volumen, o hexano/etanol/dietilamina = 1900/100/2 - 800/200/1 en volumen.

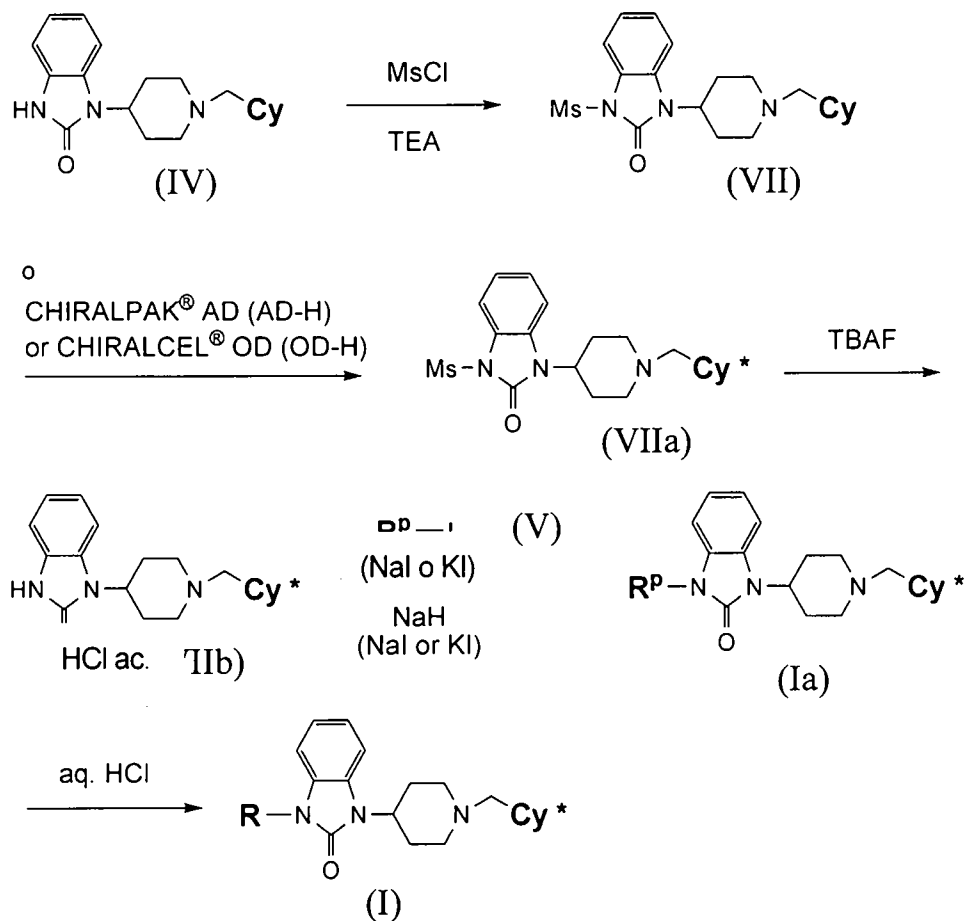
Como medio de detección de los compuestos en tal ocasión, por ejemplo, pueden usarse rayos ultravioleta en la región de longitud de onda cercana a 280 nm.

Procedimiento de producción 2

Esquema de reacción 2

ón 2 es uno para preparar compuestos de la fórmula (I), usando fórmula (IV) como material inicial.

reaction scheme 2



en los que, EM representa un grupo metanosulfonilo, TEA representa trietilamina, y Cy, Cy*,
 5 R^{P} , I y R tienen los significados que se han definido anteriormente.

Un compuesto de la fórmula (IV) se mesila por medios conocidos per se, para ser convertido en un compuesto de la fórmula (VII) que sucesivamente se resuelve ópticamente de acuerdo con el procedimiento de producción 1 proporcionando un compuesto de la fórmula (VIIa). Además, el grupo mesilo en un compuesto de la fórmula (VIIa) se elimina usando fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF)
 10 proporcionando un compuesto de la fórmula (VIIb) que se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (V) de acuerdo con el procedimiento de producción 1 proporcionando el compuesto de la fórmula (Ia) que se convierte ulteriormente en el compuesto de la fórmula (I) mediante desprotección.

El compuesto de la fórmula (I) así obtenido puede aislarse y purificarse fácilmente por medios de separación ordinarios, por ejemplo, extracción con disolvente, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina preparativa o similares.

Estos compuestos pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la práctica aceptada. A la inversa, la conversión de sales en compuestos libres puede realizarse también por medios practicados convencionalmente.

Como ejemplos de sales de los compuestos de la fórmula (I), pueden nombrarse las sales de adición de ácidos en el grupo piperidinilo.

Como ejemplos de tales sales de adición de ácidos, pueden nombrarse las sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, perclorato y similares; sales de ácido carboxílico tales como maleato, fumarato, tartrato, citrato, ascorbato, trifluoroacetato y similares; y sulfonatos tales como metanosulfonato, isetionato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares.

La acción de los compuestos de la presente invención como antagonistas del receptor de nociceptina se muestra, por ejemplo, mediante los siguientes ejemplos farmacológicos experimentales.

Ejemplo farmacológico experimental 1 (ensayo de inhibición de la unión del receptor de nociceptina)

ADNc que codifica un gen del receptor de nociceptina humano se integró en un vector de expresión pCR3 (Invitrogen) preparando pCR3 / ORL1. Después, pCR3 / ORL1 se transfectó en células CHO usando un kit Transfectam (Nippongene) obteniendo una cepa con expresión estable (células CHO / ORL1) que presentan resistencia contra G418 a 1 mg / ml. Se prepararon fracciones de membrana a partir de esta cepa con expresión estable para realizar un ensayo de unión del receptor. La membrana de 11 µg, [¹²⁵I] Tyr¹⁴-Nociceptina 50 pM (Amersham Pharmacia), 1 mg de Wheatgerm agglutinin SPA vedas (perlas de SPA con aglutinina de germen de trigo) (con base de PVT; Amersham Pharmacia) y cada compuesto experimental se suspendieron en un tampón NC (Hepes 50 mM, cloruro sódico 10 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro cálcico 2,5 mM, BSA al 0,1%, bacitracina 0,025%, a pH 7,4) y se incubaron a 37°C durante 60 minutos, y después se determinó la radioactividad. La actividad de unión al receptor de nociceptina se indicó mediante la concentración que produciría una inhibición del 50% (valor de CI₅₀) de la unión de [¹²⁵I] Tyr¹⁴-Nociceptina de cada compuesto experimental. Los resultados son los que se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Compuesto	Valor de IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	1,6

Ejemplo 2	5,1
Ejemplo 3	8,7
Ejemplo 4	1,9
Ejemplo 5	2,8

Ejemplo farmacológico experimental 2 (antagonismo contra la activación de proteína G provocada por nociceptina)

Se usaron células CHO que expresaban el receptor de nociceptina ORL1 de forma estable para investigar la acción de cada compuesto experimental contra la activación de proteína G provocada por nociceptina. Una membrana preparada a partir de las células CHO / ORL1, nociceptina 50 nM, GTPγ[³⁵S] (NEN) 200 pM, 1,5 mg de Wheatgerm agglutinin SPA beads (perlas de SPA con aglutinina de germen de trigo) (Amersham Pharmacia) y cada uno de los compuestos experimentales se mezclaron en un tampón GDP (Hepes 20 mM, cloruro sódico 100 mM, cloruro de magnesio 10 mM, EDTA 1 mM, GDP 5 μM, a pH 7,4) y se incubaron a 25°C durante 150 minutos, y después se determinó la radioactividad. El antagonismo contra la activación de proteína G provocada por nociceptina se demostró por la concentración del 50% de inhibición (valor de CI₅₀) de cada compuesto experimental contra la unión de GTPγ[³⁵S]. Los resultados son los que se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Compuesto	Valor del 50% (nM)
Ejemplo 1	3,9
Ejemplo 2	8,6
Ejemplo 3	18,0
Ejemplo 4	6,0
Ejemplo 5	4,5

Ejemplo farmacológico experimental 3 (experimento de estabilidad metabólica)

La estabilidad metabólica de los compuestos experimentales se examinó usando microsoma hepático humano. Se preparó un tampón de fosfato potásico 100 mM (a pH 7,4) que comprendía G-6-P 10 mM, NADP⁺ 1,0 mM, 10 unidades/ml de G-6-P DH, MgCl₂ 3,0 mM y 0,25 mg de proteína/ml de microsoma hepático humano, 392 μl de los cuales se vertieron en varios recipientes y se preincubaron a 37°C durante 5 minutos. Después se añadieron 8 μl de cada uno de los compuestos experimentales 50 μM (solución al 50% en acetonitrilo) iniciando la reacción (concentración final del compuesto

experimental: 1 μM). Al inicio y 30 minutos después de la reacción, se añadieron 150 μl de cada solución de reacción a 450 μl de etanol para suspender la reacción, seguido de separación centrífuga (12.000 g, 12 minutos, 4°C). El sobrenadante resultante se analizó con CL/EM/EM. Considerando el área pico del compuesto experimental de cada muestra como 100%, se calculó la proporción residual del compuesto experimental en la muestra después de 30 minutos de reacción. Los resultados son los que se muestran en la Tabla 3.

Proporción residual (%) =
[área pico (después de 30 minutos de reacción)/
área del pico (0 minutos de reacción)] × 100.

10 TABLA 3

Compuesto	Proporción residual (%)
Ejemplo 2	82
Ejemplo 4	72
Ejemplo 5	65

Preparaciones farmacéuticas que comprenden compuestos representados por la fórmula (I)

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, y formularse en formas de preparación adecuadas para tales vías de administración, pueden usarse como analgésico contra enfermedades acompañadas de dolor tales como dolor canceroso, dolor postoperatorio, migraña, gota, reumatismo crónico, dolor crónico y neuralgia; agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos representados por morfina; agentes para aliviar la dependencia de analgésicos narcóticos representados por morfina o de la adicción; potenciador de la analgesia; agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes de tratamiento o profilaxis para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia de la edad, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer; agentes para tratar anomalía cognitiva del desarrollo en trastorno de hiperactividad con déficit de atención y discapacidad del aprendizaje; remedio para la esquizofrenia; agentes para tratar enfermedades neurodegenerativas representadas por Parkinson y corea; antidepresivos o agentes de tratamiento para trastorno afectivo; agentes de tratamiento o profilaxis para diabetes insípida; agentes de tratamiento o profilaxis para poliuria; remedio para la hipotensión, y similares.

En el uso clínico real de los compuestos de la presente invención, pueden formularse normalmente en diversas formas de preparación adecuadas para el modo individual de administración, con adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Como adyuvantes, pueden usarse diversos aditivos que

se usan normalmente en el campo de las preparaciones médicas, ejemplos de los cuales incluyen gelatina, lactosa, sacarosa, óxido de titanio, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, almidón de maíz, cera microcristalina, vaselina, aluminato metasilicato de magnesio, fosfato cálcico anhidro, ácido cítrico, citrato trisódico, hidroxipropilcelulosa, sorbitol, éster de ácidos grasos de sorbitan, polisorbato, éster de ácidos grasos de sacarosa, polioxietileno, aceite de ricino endurecido, polivinilpirrolidona, estearato magnésico, anhídrido silícico ligero, talco, aceite vegetal, alcohol bencílico, goma arábica, propilenglicol, polialquilenglicol, ciclodextrina o hidroxipropilciclodextrina y similares.

Como formas de las preparaciones que se formulan en forma de composiciones farmacéuticas usando estos adyuvantes, pueden nombrarse preparaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y supositorios; preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires e inyecciones. Estas preparaciones pueden formularse de acuerdo con procedimientos convencionales que se usan en el campo de la farmacéutica. Las preparaciones líquidas pueden estar en una forma que se disuelve o suspende en agua u otro medio adecuado antes de usar. En particular, las inyecciones pueden estar en forma de una solución o suspensión en solución salina fisiológica o en una solución de glucosa, a la que puede añadirse un agente tamponador, un conservante o similares.

Estas preparaciones pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención en una proporción de 1 - 100% en peso, preferiblemente 1 - 60% en peso, basado en la preparación farmacéutica total. Estas preparaciones pueden contener además otros compuestos terapéuticamente activos.

Cuando los compuestos de la presente invención se usan como analgésicos contra enfermedades acompañadas de dolor tales como dolor canceroso, dolor postoperatorio, migraña, gota, reumatismo crónico, dolor crónico y neuralgia; agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos representados por morfina; agentes para aliviar la dependencia de analgésicos narcóticos representados por morfina o de la adicción; potenciador de la analgesia; agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes de tratamiento o profilaxis para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia de la edad, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer; agentes para tratar anomalía cognitiva del desarrollo en trastorno de hiperactividad con déficit de atención y discapacidad del aprendizaje; remedio para la esquizofrenia; agentes para tratar enfermedades neurodegenerativas representadas por Parkinson y corea; antidepresivos o agentes de tratamiento para trastorno afectivo; agentes de tratamiento o profilaxis para diabetes insípida; agentes de tratamiento o profilaxis para poliuria; o remedio para la hipotensión; su dosis o frecuencia de administración puede variarse dependiendo del

40

- sexo, edad, peso corporal, grado de los de síntomas de los pacientes individuales y clase y grado del efecto terapéutico pretendido. En términos generales, la dosis puede variar normalmente de 0,001 a 50 mg al día por kilogramo de peso corporal, que puede administrarse en una vez o en varias veces. Preferiblemente la dosis está en un intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg al día, en particular, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg al día.

Ejemplos

- A continuación se explica la presente invención más específicamente, en referencia a los Ejemplos de trabajo, entendiéndose que la invención no se limita a esos Ejemplos de trabajo. A no ser que se indique lo contrario, los diversos reactivos que se usaron en los Ejemplos de trabajo eran los disponibles en el mercado, y los valores de RMN de H se midieron, usando tetrametilsilano como material de referencia, usando AL-400-2 (400 MHz, JEOL Co). También los espectros de masas se midieron con Micromass ZQ (Waters Co.), mediante un procedimiento de ionización por electrospray (IES) o un procedimiento de ionización química a presión atmosférica (IQPA).

Ejemplo de producción 1

- 15 Producción de espiro[4.5]decano-6-carbaldehído

1) Espiro[4.5]decan-6-ona

- Ciclohexanona (3,0 ml) se disolvió en tolueno (60 ml), y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió terc-butoxido potásico (6,86 g) al líquido de reacción a 0°C y se agitó durante 30 minutos. A la suspensión resultante, se añadió 1,4-dibromometano (3,65 ml), y después el líquido de reacción se agitó a 150°C durante 6 horas. Al enfriar el líquido de reacción a temperatura ambiente, se le añadió agua, seguida de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 50/1) proporcionando 690,0 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

- 25 2) Espiro[4.5]decan-6-carbaldehído

- Una solución de (isocianometil)fosfonato dietílico (410 µl) en éter dietílico (5 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de la adición de una solución 1,54 M de n-butil-litio en hexano (1,7 ml) al líquido de reacción a -78°C, la temperatura se elevó a 0°C y se agitó durante 15 minutos. A la solución resultante se añadió espiro[4.5]decan-6-ona (300 mg) a 0°C, y la temperatura se elevó a temperatura ambiente agitando. Una hora después, se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) al líquido de reacción a temperatura ambiente, seguido de otras 10 horas de agitación. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó sobre sulfato magnésico

22

anhidro, del que se eliminó el disolvente por destilación, proporcionando el compuesto del título en forma bruta, sin purificar, en forma de una sustancia oleosa, incolora.

Ejemplo de producción 2

Preparación de espiro[3.5]nonano-5-carbaldehído

- 5 1) 1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-6-carboxilato etílico
- 2-Oxociclohexanocarboxilato etílico (11,3 g) y etilenglicol (11 ml) se disolvieron en tolueno (100 ml). Al líquido de reacción se añadió ácido alcanforsulfónico (1,03 g) y se sometió a reflujo durante 8 horas con un aparato Dean-Stark. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El
- 10 extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y de éste se eliminó el disolvente por destilación proporcionando un producto bruto del compuesto del título.
- 2) 1,4-Dioxaespiro[4.5]dec-6-ilmetanol
- El compuesto tal como se obtuvo en 1) se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml) y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió al líquido de reacción de hidruro de litio y aluminio (3,06 g) a
- 15 0°C, y después la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. El líquido de reacción se enfrió de nuevo a 0°C, a lo que se añadió sulfato sódico decahidratado y se agitó durante una hora, seguido de secado mediante la adición de sulfato magnésico anhidro y eliminación de la materia insoluble por filtración. Al eliminar el disolvente por destilación del filtrado, se obtuvieron 9,80 g de un producto bruto del compuesto del título.
- 20 3) 6-[(Benciloxi)metil]-1,4-dioxaespiro[4.5]decano
- El compuesto (9,80 g) tal como se obtuvo en 2) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Al líquido de reacción se añadió hidruro sódico al 60 - 72 % (en forma de una dispersión en aceite) (3,34 g) a 0°C, seguido de agitación durante 30 minutos. Al líquido de reacción resultante, se añadió bromuro bencilico (8,4 ml) a 0°C, la temperatura se elevó a temperatura
- 25 ambiente, y el sistema se agitó durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con éter dietílico, y se lavó primero con agua y sucesivamente, con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19/1) proporcionando 7,24 g del compuesto del título.
- 30 4) 2-[(Benciloxi)metil]ciclohexanona
- El compuesto (3,37 g) tal como se obtuvo en 3) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), a lo que se añadió ácido clorhídrico (10 ml) al 10% a temperatura ambiente, seguido de 3 horas de agitación. El

líquido de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó primero con agua, sucesivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, el disolvente se eliminó por destilación, y se obtuvieron 2,94 g de un producto bruto del compuesto del título.

5 5) 2-[(Benciloxi)metil]-1-[1-(feniltio)ciclopropil]ciclohexanol

Una solución de sulfuro de ciclopropilfenilo (2,33 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Al líquido de reacción, se añadió una solución 1,0 M de n-butil-litio hexano (16 ml) a 0°C, seguido de una hora de agitación. El líquido de reacción se enfrió a -78°C, a lo que se añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto (2,94 g) tal como se obtuvo en 4) a -78°C, seguido de agitación a -78°C durante 30 minutos y después a 0°C durante una hora. Se añadió agua al líquido de reacción, que después se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó primero con agua y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19/1) proporcionando 3,04 g del compuesto del título.

15 6) 5-[(Benciloxi)metil]espiro[3.5]nonan-1-ona

El compuesto (3,04 g) tal como se obtuvo en 5) se disolvió en tolueno (40 ml), a lo que se añadieron ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,60 g) y agua (0,15 ml) y se agitó a 90°C durante 5 horas. El líquido de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua, solución acuosa al 10% de hidróxido sódico y salmuera saturada, en el orden que se indica. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19/1) proporcionando 670 mg del compuesto del título.

7) 5-[(Benciloxi)metil]espiro[3.5]nonano

El compuesto (670 mg) tal como se obtuvo en 6) se disolvió en dietilenglicol (3 ml), a lo que se añadieron hidrazina monohidratada (1,5 ml) y carbonato potásico (838 mg), seguido de agitación calentando a 150°C durante 3 horas y a 200°C durante 5 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico, y después se lavó con ácido clorhídrico al 10% y después con salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se separó del disolvente por destilación, proporcionando 224 mg de un compuesto del título bruto.

30 8) Espiro[3.5]non-5-ilmetanol

El compuesto (224 mg) tal como se obtuvo en 7) se disolvió en metanol (5 ml), a lo que se añadió una cantidad catalítica de hidróxido de paladio sobre carbono activado, y el sistema se agitó a

temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de hidrógeno a una presión atmosférica de uno. Al eliminar la materia insoluble por filtración con Celite®, el filtrado se condensó proporcionando 151 mg de compuesto del título bruto.

9) Espiro[3.5]nonano-5-carbaldehído

- 5 El compuesto (151 mg) tal como se obtuvo en 8) se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml), a lo que se añadieron trietilamina (2 ml) y complejo de ácido sulfurílico anhidro y piridina (1,17 g), seguido de una hora de agitación a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó sucesivamente con agua, ácido clorhídrico al 10%, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se eliminó por destilación proporcionando 120 mg de compuesto del título bruto.
- 10

Ejemplo de producción 3

Preparación de espiro[2.5]octan-4-carbaldehído

1) 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-ilacetato etílico

- (2-oxociclohexil)acetato etílico (50,05 g) y etilenglicol (45,5 ml) se disolvieron en tolueno (200 ml). Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (7,75 g) al líquido de reacción, que después se sometió a reflujo durante 5 horas usando un aparato Dean-Stark. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se separó del disolvente por destilación proporcionando 76,54 g del compuesto del título bruto en forma de una sustancia oleosa marrón amarillenta clara.
- 15
- 20

2) 2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]-dec-6-il)etanol

- El compuesto (76,54 g) tal como se obtuvo en 1) se disolvió en tetrahidrofurano (350 ml) y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Al líquido de reacción se añadió hidruro de litio y aluminio (10,36 g) a 0°C, seguido de 3 horas de agitación. Al líquido de reacción resultante se añadió sulfato sódico decahidratado (51,85 g) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La materia insoluble de la solución se eliminó por filtración con Celite®, y el filtrado se condensó proporcionando el compuesto del título bruto (63,77 g) en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.
- 25

3) 2-(2-Cloroetil)ciclohexanona

- El compuesto (63,77 g) tal como se obtuvo en 2) se disolvió en acetonitrilo (40 ml) y se añadió a ácido clorhídrico concentrado (250 ml) que había sido enfriado a 0°C. La temperatura del líquido de reacción se elevó a temperatura ambiente, seguido de 1,5 horas calentando a reflujo. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con hexano. El extracto se
- 30

44

lavó sucesivamente con agua y después con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se separó del disolvente por destilación proporcionando el compuesto del título bruto (46,15 g) en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.

4) Espiro[2.5]octan-4-ona

- 5 El compuesto (46,15 g) tal como se obtuvo en 3) se disolvió en etanol (100 ml) y se enfrió a 0°C. Al líquido de reacción se añadió hidróxido potásico en polvo (19,97 g) a 0°C y la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido de 3 horas de agitación. El cloruro potásico que precipitó se eliminó por filtración, y el filtrado se usó en la reacción subsiguiente en forma de una solución en etanol del compuesto del título.

10 5) Espiro[2.5]octan-4-carbonitrilo

- Terc-butóxido potásico (158,0 g) se suspendió en dimetilsulfóxido (370 ml), y se le añadió isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (60,60 g) enfriando con hielo, seguido de 15 minutos de agitación a 0°C. En el líquido de reacción resultante de color marrón, se añadió una solución en etanol de la espiro[2.5]octan-4-ona tal como se obtuvo en 4) a 0°C, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Al líquido de reacción, se añadieron agua (300 ml) y hexano (300 ml), seguido de la adición de ácido clorhídrico al 10% (400 ml). El líquido de reacción se extrajo con hexano, y el extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, de la que el disolvente se eliminó por destilación, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) proporcionando 20 39,95 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa marrón amarillenta.

6) Espiro[2.5]octano-4-carbaldehído

- El compuesto (39,95 g) tal como se obtuvo en 5) se disolvió en hexano (250 ml), y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Al líquido de reacción, se añadió una solución 0,95 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (400 ml) a 0°C. Después del final de la adición, el líquido de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El líquido de reacción resultante se enfrió de nuevo a 0°C y se le añadió ácido clorhídrico al 10% (300 ml), seguido de una hora de agitación a temperatura ambiente. El líquido de reacción se extrajo con hexano, y al extracto en hexano se le añadieron primero agua (1,5 l) y después hidrogenosulfito sódico (500 g), seguido de agitación violenta a temperatura ambiente extrayendo el compuesto del título en forma de su aducto de sulfito de 25 hidrógeno en una fase acuosa. La fase acuosa tal como se extrajo se separó, y se le añadió metil-terc-butiléter (1 l), seguido de la adición de hidróxido sódico (280 g) y agitación violenta a temperatura ambiente. Separando la fase de éter, la fase acuosa se extrajo de nuevo con metil-terc-butiléter. Las fases 30

26

de éter resultantes se combinaron y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y del que se eliminó el disolvente por destilación proporcionando 20,04 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.

Ejemplo de producción 4

5 Preparación de espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropano]-3-carbaldehído

1) Espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropano]-3-ona

Zinc en polvo (15,10 g) se suspendió en éter dietílico (70 ml) y se le añadió cloruro cuproso (2,29 g) a temperatura ambiente, seguido de 30 minutos de reflujo en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a 0°C y se le añadió 3-metilenobiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (7,0 ml) a 0°C. Al líquido de reacción, se añadió lentamente diyoduro de metano (7,0 ml) a 0°C y después del final de la adición, el líquido de reacción se sometió a reflujo durante 30 horas en atmósfera de nitrógeno. Enfriando el líquido de reacción a temperatura ambiente, se eliminó la materia insoluble por filtración con Celite® y el filtrado se lavó dos veces con solución acuosa al 5% de tiosulfato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 100/1 - 7/1) proporcionando 4,89 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa, incolora.

2) Espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropano]-3-carbaldehído

Cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (6,41 g) se suspendió en tetrahidrofurano (80 ml) y se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Después de añadir solución de n-butil-litio 1,56 M en hexano (36,2 ml) a 0°C, el líquido de reacción se agitó durante una hora. A la solución de color rojo intenso, se añadió una solución de espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropano]-3-ona (6,41 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C, y después la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido de agitación toda la noche. Al líquido de reacción, se añadió ácido clorhídrico 5 M (50 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 99/1 - 97/3) proporcionando 5,04 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa, incolora.

Ejemplo de producción 5

30 Preparación de metanosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-5-ilo

1) 2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-5-ol

Una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-5-ona (930 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Al líquido de reacción se añadió hidruro de litio y aluminio (293 mg) a 0°C, seguido de 30 minutos de agitación. Después de añadir sulfato sódico decahidratado (3 g) al líquido de reacción a 0°C, la temperatura se elevó a temperatura ambiente, seguido de otras 2 horas más de agitación. La materia insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se condensó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/2) proporcionando 743 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

2) Metanosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-5-ilo

Una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-5-ol (743 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Al líquido de reacción, se añadieron sucesivamente trietilamina (1,87 ml) y cloruro de metanosulfonilo (520 µl) a 0°C, seguido de 30 minutos de agitación. Después de la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, el líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se separó del disolvente por destilación proporcionando 837 mg de compuesto del título bruto en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de producción 6

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de [(4R o 4S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo

Se separaron dos tipos de isómeros ópticos de 4-metilbencenosulfonato de (2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (976 mg) que es una sustancia conocida per se, usando CHIRALPAK® AD (Daicel Co., Ltd., 2 cm φ × 25 cm; hexano/etanol = 9/1), proporcionando como primer eluido 478 mg de (4S o 4R) del compuesto del título, y como segundo eluido, 477 mg de (4R o 4S) del compuesto del título.

Ejemplo 1

Preparación de 1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-3-{1-[(6S o 6R)espiro[4.5]dec-6-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

1) 3-[(1-(espiro[4.5]dec-6-ilmetil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una solución de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (360 mg) en diclorometano (15 ml), se añadió el compuesto (250 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo de producción 1 a temperatura ambiente, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (380 mg) a temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, y el líquido de reacción se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(cloroformo/metanol = 50/1 - 30/1) proporcionando 179,5 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

2) 1-{{{(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metil}-3-[1-(espiro[4.5]-dec-6-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5 El compuesto (90 mg) tal como se obtuvo en 1) se disolvió en dimetilformamida (3 ml), y a la solución se añadió hidruro sódico al 60 - 72% (dispersión en aceite) (20 mg) a temperatura ambiente, seguido de 30 minutos de agitación. Después de la adición de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo (140 mg) y yoduro potásico (20 mg), el líquido de reacción se agitó a 60°C durante 14 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a lo que se añadió
10 solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1 - 2/1) proporcionando 100,2 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.

15 3) 1-{{{(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il}metil}-3-{1-[(6S o 6R)-espiro[4.5]-dec-6-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Los dos tipos de diastereoisómeros del compuesto (100,2 mg) tal como se obtuvo en 2) se separaron usando CHIRALPAK® AD (Daicel Co., Ltd.; 2 cmφ × 25 cm, hexano/2-propanol/dietilamina = 6/1/0,007), proporcionando como primer eluido 44,1 mg de (6S o 6R) del compuesto del título.

20 4) 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(6S o 6R)-espiro[4.5]dec-6-ilmetil)piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto (44 mg) tal como se obtuvo en 3) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), a lo que se añadió ácido clorhídrico 5 M (2 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La solución de reacción resultante se enfrió a 0°C, se neutralizó con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se
25 extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina preparativa con gel de sílice (cloroformo/metanol = 20/1) proporcionando 28,8 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa, incolora.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ = 1,14-1,85 (19H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,14-2,55 (5H, m), 2,90-2,99
30 (1H, m), 3,05-3,14 (1H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 3,96-4,10 (3H, m), 4,26-4,40 (1H, m), 7,07-7,15 (3H, m), 7,28-7,34 (1H, m). IES-EM (+20 eV) m/z 442,2.

Ejemplo 2

Preparación de 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

1) 3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una solución de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (4,00 g) en tetrahydrofurano (150 ml), se añadió el compuesto (3,02 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo de producción 3 a temperatura ambiente, y sucesivamente, triacetoxiborohidruro sódico (4,68 g), a temperatura ambiente. La solución mezclada se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de la adición de solución acuosa 1,5 M de hidróxido sódico y la extracción con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se separó del disolvente por destilación proporcionando 4,98 g de compuesto del título bruto en forma de un sólido marrón amarillento claro.

2) 1-(Metilsulfonil)-3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto (4,98 g) tal como se obtuvo en 1) se disolvió en cloroformo (150 ml). A la solución se añadieron trietilamina (7 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,94 ml) a temperatura ambiente, seguido de 2 horas de agitación a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1 - 15/1) proporcionando 5,47 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.

3) 1-(Metilsulfonil)-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Los dos tipos de diastereoisómeros del compuesto (5,47 g) tal como se obtuvo en 2) se separaron usando CHIRALPAK® AD (Daicel Co., Ltd.; 2 cm ϕ $\times$ 25 cm, hexano/etanol/dietilamina = 4/1/0,005) proporcionando como primer eluido 2,15 g de (4S) del compuesto del título.

4) 3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto (2,15 g) tal como se obtuvo en 3) se disolvió en tetrahydrofurano (70 ml), a lo que se añadió solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahydrofurano (9,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió al líquido de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice N basic (hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/2) proporcionando 1,56 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5) 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-{1-[(4S)-espiro-[2.5]-oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (2,94 g) se disolvió en dimetilformamida (60 ml), y a esto se añadió hidruro sódico al 60 - 72% (dispersión en aceite) (706,6 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Al líquido de reacción se añadió 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo (7,25 g) y se agitó a 80°C durante 7 horas. Después de enfriar el líquido de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua, seguida de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/2) proporcionando 3,43 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.

6) Clorhidrato de 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto (2,71 g) tal como se obtuvo en 5) se disolvió en metanol (15 ml), a lo que se añadió una solución de cloruro de hidrógeno al 10% y metanol (65 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se condensó, y el sólido resultante se lavó con etanol proporcionando 1,60 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ = 0,31-0,42 (2H, m), 0,42-0,58 (2H, m), 0,76-0,86 (1H, m), 1,40-1,75 (4H, m), 1,75-2,10 (4H, m), 2,72-3,00 (4H, m), 3,22-3,42 (3H, m), 3,52-3,64 (3H, m), 3,65-3,78 (2H, m), 4,00-4,08 (3H, m), 4,65-4,80 (1H, m), 7,10-7,20 (3H, m), 8,02-8,08 (1H, m), 12,60 (1H, brs). IES-EM(+20 eV) m/z 414,4.

Ejemplo 3

Preparación de 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan-3-ilmetil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

1) 3-[1-(Espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

A una solución de 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (1,5 g) en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió el compuesto (1,2 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo de producción 4 a temperatura ambiente, y sucesivamente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,0 g) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Al líquido de reacción se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, después el disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1 - 10/1) proporcionando 1,53 g del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro.

2) 1-(Metilsulfonyl)-3-[1-(espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

5 El compuesto (1,53 g) tal como se obtuvo en 1) se disolvió en cloroformo (15 ml) y se enfrió a 0°C. A la solución primero se añadieron trietilamina (1,2 ml) y sucesivamente cloruro de metanosulfonilo (512 µl) a 0°C, seguido de una hora de agitación a 0°C. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se separó del disolvente por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 200/1 - 20/1) proporcionando 1,90 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.

10 3) 1-(Metilsulfonyl)-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

Las cuatro clases de isómeros ópticos del compuesto (1,90 g) tal como se obtuvo en 2) se separaron usando CHIRALPAK® AD (Daicel Co., Ltd.; 2 cm φ × 25 cm, hexano/etanol/dietilamina = 9/1/0,01), proporcionando como tercer eluido 420 mg del compuesto del título (1R,3S,4S).

15 4) 3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

El tercer eluido (420 mg) tal como se obtuvo en 3) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se añadió solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (1,5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de la eliminación del disolvente por destilación a partir del líquido de reacción, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1 - 10/1) proporcionando 294 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

20 5) 1-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-5-il)-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

El compuesto (294 mg) tal como se obtuvo en 4) anteriormente se disolvió en dimetilformamida (5 ml), y a esto se añadió hidruro sódico al 60 - 72% (una dispersión en aceite) (100 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Al líquido de reacción resultante se añadió el compuesto (353 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo de producción 5 y se agitó a 120°C durante 2 horas. Después se añadió hidruro sódico al 60 - 72% (una dispersión en aceite) (100 mg) y el compuesto (353 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo de producción 5 al líquido de reacción dos veces con un

intervalo de una hora. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, a lo que se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 400/1 - 20/1) proporcionando 132 mg del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.

6) Clorhidrato de 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro-biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

El compuesto (132 mg) tal como se obtuvo en 5) se disolvió en metanol (5 ml), a lo que se añadió ácido clorhídrico 6 M (100 µl) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Al eliminar el disolvente por destilación del líquido de reacción, el sólido resultante se lavó con acetato de etilo proporcionando 128 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ = 0,29-0,39 (2H, m), 0,46-0,55 (1H, m), 0,66-0,74 (1H, m), 1,46-1,68 (6H, m), 1,79-1,86 (1H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 2,74-3,26 (5H, m), 3,49-3,62 (1H, m), 3,71-3,82 (2H, m), 3,94 (2H, dd, J = 5,3, 11,6 Hz), 4,08 (2H, dd, J = 8,1, 11,6 Hz), 4,45-4,65 (2H, m), 7,06-7,14 (2H, m), 7,28-7,41 (2H, m). IES-EM (+20 eV) m/z 426,2.

Ejemplo 4

Preparación de 1-[(2S o 2R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona · sal del ácido (2R,3R)-3-carboxi-2,3-dihidroxipropiónico

1) 1-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil}piperidin-4-il}-3-{[(4S o 4R)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

3-{1-[(4S)-espiro[2.5]oct-4-ilmetil}piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (753 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 2 -4) y yoduro potásico (372 mg) se disolvieron en dimetilformamida (100 ml), y a esto se añadió hidruro sódico al 60 - 72% (una dispersión en aceite) (428 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Al líquido de reacción resultante, se añadió una solución del 4-metilbencenosulfonato de (4R o 4S)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo (1,99 g), tal como se obtuvo en el Ejemplo de producción 6 como segundo eluido, en dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente y se agitó a 120°C durante toda la noche. Al líquido de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en

columna en gel de sílice básico (hexano/acetato de etilo = 10/1 - 5/1) proporcionando 1,27 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa amarilla clara.

2) 1-[(2S o 2R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(4S)-espiro-[2.5]oct-4-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona · sal del ácido (2R,3R)-3-carboxi-2,3-dihidroxipropiónico

- 5 El compuesto (1,27 g) tal como se obtuvo en 1) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), y a esto se añadió solución 1 M de ácido clorhídrico (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El líquido de reacción resultante se enfrió a 0°C, y a esto se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguida de extracción con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 30/1 - 4/1) proporcionando 1,09 g de la amina libre del compuesto del título. Esta amina libre (33,2 mg) y ácido (2R,3R)- tartárico (11,6 mg) se disolvieron en metanol (3 ml), y el disolvente se eliminó por destilación. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo proporcionando 44,8 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

- RMN de ¹H (CD₃OD) δ = 0,35 (2H, brs), 0,45 (2H, brs), 0,84 (1H, m), 1,14 (1H, d, J = 6,2 Hz),
- 15 1,20 (3H, s), 1,41-1,82 (8H, m), 2,01 (2H, m), 2,78-3,25 (5H, m), 3,30-3,51 (2H, m), 3,69 (2H, m), 3,92 (2H,s), 4,43 (2H, s), 4,60 (1H, m), 7,12 (2H, m), 7,36 (2H, m). IES-EM (+20 eV) m/z 428,3.

Ejemplo 5

- Preparación de clorhidrato de 1-[(2R)-2,3-dihidroxi-2-metilpropil]-3-{1-[(1R,3S,4S)- espiro[biciclo-
- 20 [2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

- 1) 1-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-3-{1-[(1R,3S,4S)- espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

- 3-{1-[(1R,3S,4S)-espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (1,47 g) tal como se obtuvo en 4) del Ejemplo 3 se disolvió en
- 25 dimetilformamida (25 ml), y a esto se añadió hidruro sódico al 60 - 72% (una dispersión en aceite) (418 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Al líquido de reacción resultante, se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo (2,39 g) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó a 80°C durante 5 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a esto se añadió tampón fosfato (pH 6,5), seguido de
- 30 extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1 - 1/1) proporcionando 1,80 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

2) Clorhidrato de 1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-3-{1-[(1R,3S,4S)- espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-cicloropropan]-3-ilmetil]piperidin-4-il}-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

- 5 El compuesto (1,75 g) tal como se obtuvo en 1) se disolvió en tetrahidrofurano (57 ml), a lo que se añadió ácido clorhídrico 1 M (19 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 horas. El líquido de reacción se neutralizó mediante la adición de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a 0°C, seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se separó del disolvente por destilación y el residuo resultante se purificó por
- 10 cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 1/0 - 95/5) proporcionando 1,42 g de la amina libre del compuesto del título. La amina se disolvió en éter dietílico, y a esto se añadió solución 4 M de solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,92 ml) a temperatura ambiente. Al eliminar el disolvente por destilación de la suspensión resultante, el sólido que quedaba se lavó con una mezcla de etanol/acetato de etilo (1/1) proporcionando 1,06 g del compuesto del título en forma de un sólido
- 15 incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ = 0,27-0,38 (2H, m), 0,43-0,57 (1H, m),
 0,63-0,73 (1H, m), 1,40-1,69 (6H, m), 1,78-1,87 (1H, m),
 1,96-2,09 (2H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 2,52-2,60 (1H, m),
 2,70-3,27 (6H, m), 3,51-3,60 (2H, m), 3,65-3,80 (2H, m),
 20 3,87-4,03 (3H, m), 4,52-4,67 (1H, m), 7,08-7,16 (2H, m),
 7,22-7,29 (1H, m), 7,32-7,41 (1H, m).
 IES-EM(+20 eV) m/z 426,2.

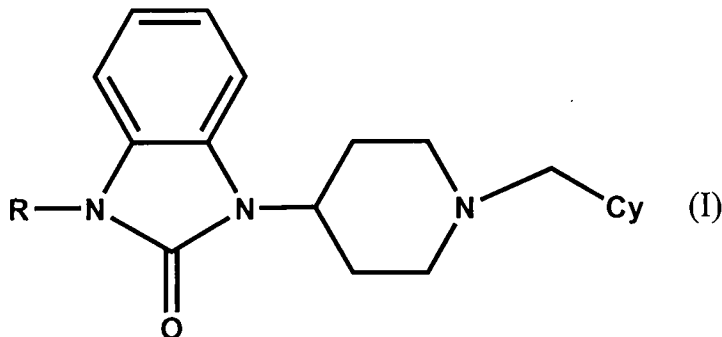
Aplicabilidad industrial

- Los compuestos de la invención presentan la acción de inhibir la unión de nociceptina al
- 25 receptor de nociceptina ORL1 y son útiles como analgésico contra enfermedades acompañadas de dolor tales como dolor canceroso, dolor postoperatorio, migraña, gota, reumatismo crónico, dolor crónico y neuralgia; agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos representados por morfina; agentes para aliviar la dependencia de analgésicos narcóticos representados por morfina o de la adicción; potenciadores de la analgesia; agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes de tratamiento
- 30 o profilaxis para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia de la edad, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer; agentes para tratar anomalía cognitiva del desarrollo en trastorno de hiperactividad con déficit de atención y discapacidad del aprendizaje; remedio para la esquizofrenia;

agentes para tratar enfermedades neurodegenerativas representadas por Parkinson y corea; antidepresivos o agentes de tratamiento para trastorno afectivo; agentes de tratamiento o profilaxis para diabetes insípida; agentes de tratamiento o profilaxis para poliuria; y remedio para la hipotensión y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el que, R representa un grupo alquilo $C_1 - C_6$ sustituido por dihidroxi, y Cy representa un grupo carbocíclico alifático bicíclico o tricíclico $C_6 - C_{10}$ opcionalmente sustituido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy es un grupo carbocíclico alifático bicíclico $C_6 - C_{10}$ opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy es un grupo carbocíclico alifático tricíclico $C_6 - C_{10}$ opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que el sustituyente de Cy es un grupo alquilo $C_1 - C_4$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy es un grupo espiro[4.5]dec-6-ilo, espiro[2.5]oct-4-ilo, espiro[3.5]non-5-ilo, 3,3-dimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilo o 1-espiro(biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan)-3-ilo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en el que R es un grupo alquilo $C_3 - C_4$ sustituido con dihidroxilo.

7. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en los que R es 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo o 2,3-dihidroxi-2-metilpropilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en
- 1) 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-[1-(espiro[4.5]dec-6-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
 - 2) 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
 - 3) 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-[1-(espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
 - 4) 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, y
 - 5) 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-[1-(espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-[1-(espiro[4.5]dec-6-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el compuesto representado por la fórmula (I) es 1-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-3-[1-(espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el compuesto representado por la fórmula (I) es 1-(2,3-dihidroxi-2-metilpropil)-3-[1-(espiro[2.5]oct-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es 1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-[1-(espiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,1'-ciclopropan]-3-ilmetil)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de ella.

5

14. Una composición farmacéutica que comprenden un adyuvante farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 o una sales farmacéuticamente aceptable de ella.

- 10 15. Un método para la fabricación de un medicamento para el uso como un analgésico; agentes para aliviar la tolerancia a analgésicos narcóticos; agentes para aliviar la dependencia de analgésicos narcóticos o de la adicción; potenciador de la analgesia; agentes contra la obesidad o supresores del apetito; agentes para deficiencia cognitiva y demencia/ amnesia de la edad, enfermedad cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer; agente para tratar
- 15 anormalidad cognitiva del desarrollo en trastorno de hiperactividad con déficit de atención y discapacidad del aprendizaje; remedio para la esquizofrenia; agente para tratar enfermedades neurodegenerativas representadas por Parkinson y corea; antidepresivos o agentes de tratamiento para trastorno afectivo; agente de tratamiento o profilaxis para diabetes insípida; agente de tratamiento o profilaxis para poliuria; y remedio para la hipotensión; que
- 20 comprenden una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5a