



CSA238625



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-31034

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD EN EL RECEPTOR M₁ Y
SUS USOS EN MEDICINA

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN. Inglaterra

COD 235/26, 405/12, A61K 31/4184, A61P 25/00

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Marzo de 2008

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031034-00000-0000

Fecha: 2008-03-28 17:22:32 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Faltos: 216

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000057

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford Middlesex UB6 ONN

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/003590

Fecha

Septiembre 27, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/036715

Fecha

Abril 5, 2007

6

Título (54) COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD EN EL RECEPTOR M. Y SUS USOS
EN MEDICINA

Clasificación Internacional (51) C07D 235/26, C07D 405/12, A61K 31/4184, A61P
25/00

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Septiembre 30, 2005

Febrero 1, 2006

(31) Número de Solicitud

0519950.0

0602040.8

9

Comprobante de pago No. 08-23,263

Fecha

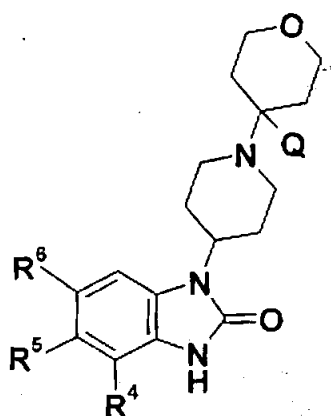
Marzo 17 de 2008

10

ANEXOS

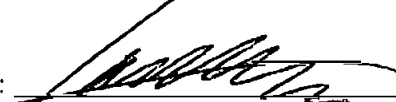
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 06-067.685
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Bt6 T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2006/003590

- 24
1. **BRIAN BUDZIK,** ✓
1250 South Collegeville
Road, P.O. Box 5089, Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
 2. **DAVID GWYN COOPER,** ✓
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico
 3. **IAN THOMSON FORBES,** ✓
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico
 4. **VICENZO GARZYA,** ✓
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Italiano
 5. **JIAN JIN,** ✓
1250 South Collegeville
Road, P.O. Box 5089, Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

6. **DONGCHUAN SHI,**
1250 South Collegeville
Road, P.O. Box 5089, Collegeville,
Pennsylvania 19426
Estados Unidos
Nacionalidad: China
7. **PAUL WILLIAM SMITH,**
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico
8. **GRAHAM WALKER,**
New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 23,263
FECHA : MARZO 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031034-00000-0000

Fecha: 2008-03-28 17:22:32 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106996	17/03/2008	6,487,000.00
OLARTE RAISEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106999	17/03/2008	10,000.00
OLARTE RAISEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1482719	17/03/2008	2,556,000.00

==== CONCEPTO ====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	501,000.00

SGN: QUINTIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oñ.
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 C

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/l'empreinte de

5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garrahan**



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

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

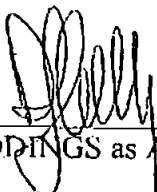
Poder

El suscrito,

domiciliado en

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

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

Apostilla

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. Este documento público ha sido firmado por: **James Kerr Milligan**
3. obrando en su condición de **Notario Público**
4. lleva el sello/estampilla de dicho **Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el **4 de diciembre de 2006**
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos
Extranjeros
8. No. **H219971**
9. Sello / Estampilla
10. Firma: **L.Robinson**
- [Sellado]
- [Firmado](por el Secretario de Estado).

62

CESION

PB61611

Los suscritos

Brian BUDZIK

David Gwyn COOPER

Ian Thomson FORBES

Vincenzo GARZYA

Jian JIN

Dongchuan SHI

Paul William SMITH

Graham WALKER

Por medio de la presente cedemos a

Glaxo Group Limited

Una sociedad organizada de conformidad con las leyes de **Great Britain**.

Domiciliada en

Glaxo Willcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN,

Reino Unido

(De ahora en adelante el cesionario) todos nuestros derechos, títulos e

intereses sobre nuestra invención tal como se describe a continuación:

COMPUESTO QUE TIENE ACTIVIDAD ATM Y SU USO COMO RECEPTOR

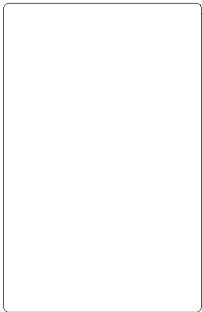
EN MEDICINA

En lo que concierne a la República de Colombia,

Lugar y fecha: Harlow, Essex, GB, 21 de noviembre 2006

(Fdo) **David Gwyn COOPER**

Lugar y fecha: Harlow, Essex, GB 21 de Noviembre de 2006

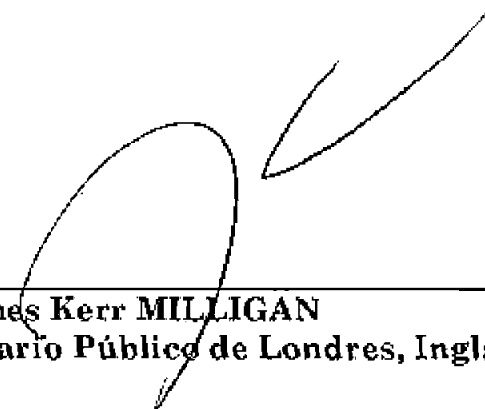


Yo, el infrascrito, **James Kerr MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE la Cesión que se adjunta fue firmada por Don **David Gwyn COOPER**, titular de pasaporte británico número **302370168** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 17 de marzo de 2003, Don **Ian Thomson FORBES**, titular de pasaporte británico número **302147415** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 8 de enero de 2003, **Graham WALKER**, titular de pasaporte británico número **301989428** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 17 de octubre de 2002, Don **Vincenzo GARZYA**, y Don **Paul William SMITH**, cuyas identidades me constan.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy cuatro de diciembre del año dos mil seis.



James Kerr MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



Place and date: Harlow Essex GB
21st November 2006

Ian Thomson
Ian Thomson FORBES

Place and date: Harlow Essex GB
21st November 2006

Vincenzo Garzya
Vincenzo GARZYA

Place and date:

Jian JIN

Place and date:

Dongchuan SHI

Place and date: Harlow, Essex, GB
21st Nov 2006

P.W. Smith
Paul William SMITH

Place and date: Harlow, Essex, GB
21st November 2006

Graham Walker
Graham WALKER

5

Apostilla

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

Este documento Público

2. Este documento público ha sido firmado por: **ARLENE ELIZABETH**

CANNON

3. obrando en su condición de **Notario Público**

4. lleva el sello/estampilla de **dicho Notario Público**

Certificado

5. en Harrinsburg, Pensilvania
6. el **12 de marzo de 2008**

7. por: Pedro A Cortés, Secretario Principal de Pensilvania

8. No. **200808641**

9. Sello / Estampilla

10. Firma: **Pedro A. Cortés**

[Sellado]

[Firmado](por el Secretario de Estado).

6

CESION

PB61611

Los suscritos

Brian BUDZIK

David Gwyn COOPER

Ian Thomson FORBES

Vincenzo GARZYA

Jian JIN

Dongechuan SHI

Paul William SMITH

Graham WALKER

Por medio de la presente cedemos a

Glaxo Group Limited

Una sociedad organizada de conformidad con las leyes de **Great Britain**.

Domiciliada en

Glaxo Wilcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN,

Reino Unido

(De ahora en adelante el cesionario) todos nuestros derechos, títulos e
intereses sobre nuestra invención tal como se describe a continuación:

**COMPUESTO QUE TIENE ACTIVIDAD ATM Y SU USO COMO RECEPTOR
EN MEDICINA**

En lo que concierne a la República de Colombia,

Lugar y fecha: King of Prussia, PA 7 de marzo de 2008

(Fdo) **Brian BUDZIK**

P2008/57 2

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

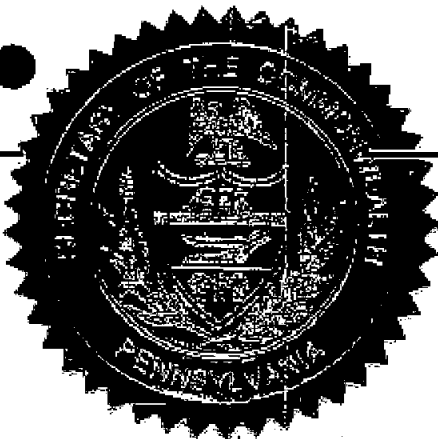
1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **ARLENE ELIZABETH CANNON**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **ARLENE ELIZABETH CANNON, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 12th day of March, 2008
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200808641
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



ASSIGNMENT

Brian BUDZIK
David Gwyn COOPER
Ian Thomson FORBES
Vincenzo GARZYA
Jian JIN
Dongchuan SHI
Paul William SMITH
Graham WALKER

By means of the document assign to

Glaxo Group Limited
A corporation organized under the laws of the
Great Britain

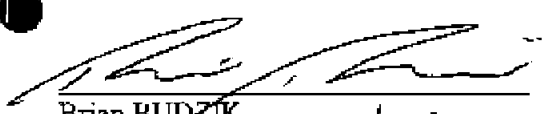
Domiciled in
GlaxoWellcome House, Berkeley Avenue,
Greenford, Middlesex UB6 0NN
United Kingdom

(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"),
All my (our) rights, title and interest in and to my
(our) invention for a new and useful improvement
entitled and as fully set forth and described in:

COMPOUNDS WHICH HAVE ACTIVITY AT M1
RECEPTOR AND THEIR USES IN MEDICINE

So far as the Republic of Colombia is concerned.

Place and Date King of Prussia, PA
7 March 2008


Brian BUDZIK

3/7/08

Place and Date


David Gwyn COOPER

CESION

por medio de la presente cedo (cedemos) a

una _____ organizada
bajo las leyes de

domiciliada en

(de ahora en adelante el "CESIONARIO"),
todos mis (nuestros) derechos, título e interés sobre
mi (nuestra invención tal como describe en:

en lo que concierne a la república de Colombia.

Lugar y fecha"

Place and Date


Ian Thomson FORBES

Place and Date


Vincenzo GARZYA

Place and Date King of Prussia, PA
7 March 2008


Jian JIN

3/7/08

Place and Date King of Prussia, PA
7 March 2008


Dongchuan SHI

3/7/08

Place and Date


Paul William SMTH

Place and Date


Graham WALKER

Commonwealth of Pennsylvania :

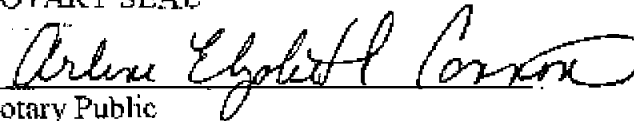
:SS

County of Montgomery :

On 7 March 2008 before me, Arlene Elizabeth Cannon, personally appeared Brian BUDZIK, Jian JIN and Dongchuan SHI personally known to me to be the person(s) whose names are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that they executed the same in their authorized capacity(ies), and that by their signatures on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

NOTARY SEAL


Notary Public

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Notarial Seal

Arlene Elizabeth Cannon, Notary Public
Upper Merion Twp., Montgomery County
My Commission Expires May 21, 2009

Member, Pennsylvania Association of Notaries

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 April 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/036715 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 235/26 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/003590

(22) International Filing Date:

27 September 2006 (27.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0519950.0 30 September 2005 (30.09.2005) GB

0602040.8 1 February 2006 (01.02.2006) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

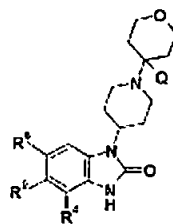
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BUDZIK, Brian** [US/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **COOPER, David, Gwyn** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **FORBES, Iain, Thomson** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **GARZYA, Vincenzo** [IT/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **JIN, Jian** [US/US];GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **SHI, Dongchuan** [CN/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **SMITH, Paul, William** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB). **WALKER, Graham** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB).(74) Agent: **KONDO, Rie**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (en925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PI, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOUNDS WHICH HAVE ACTIVITY AT M₁ RECEPTOR AND THEIR USES IN MEDICINE

(I)

(57) Abstract: Compounds which have activity at M₁ receptor and their uses in medicine. Compounds of formula (I) and salts and solvates are provided, wherein R¹ is fluoro, R² is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₁₋₆alkoxy, and C₁₋₆alkoxy substituted with one or more fluorine atoms; and R³ is selected from halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₁₋₆alkoxy and C₁₋₆alkoxy substituted with one or more fluorine atoms, and Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl. The compounds are expected to be useful for therapy, for example in the treatment of psychotic disorders and cognitive impairment.



22

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

For prior art codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

9/13

Compounds which have activity at M₁ receptor and their uses in medicine

This invention relates to novel compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy, in particular as antipsychotic agents.

Muscarinic acetylcholine receptors are members of the G protein coupled receptor superfamily which mediate the actions of the neurotransmitter acetylcholine in both the central and peripheral nervous system. Five muscarinic receptor subtypes have been cloned, M₁ to M₅. The muscarinic M₁ receptor is predominantly expressed in the cerebral cortex and hippocampus, although it is also expressed in the periphery e.g. exocrine glands.

Muscarinic receptors in the central nervous system, especially M₁, play a critical role in mediating higher cognitive processing. Diseases associated with cognitive impairments, such as Alzheimer's disease, are accompanied by loss of cholinergic neurons in the basal forebrain. Furthermore, in animal models, blockade or lesion of central cholinergic pathways results in profound cognitive deficits.

Cholinergic replacement therapy has largely been based on the use of acetylcholinesterase inhibitors to prevent the breakdown of endogenous acetylcholine. These compounds have shown efficacy versus symptomatic cognitive decline in the clinic, but give rise to side effects resulting from stimulation of peripheral muscarinic receptors including disturbed gastrointestinal motility and nausea.

The dopamine hypothesis of schizophrenia suggests that excess dopaminergic stimulation is responsible for the positive symptoms of the disease, hence the utility of dopamine receptor antagonists to reduce psychotic symptoms. However, conventional dopamine receptor antagonists can cause extrapyramidal side effects (EPS) in patients, including tremor and tardive dyskinesias.

M₁ receptor agonists have been sought for the symptomatic treatment of cognitive decline. More recently, a number of groups have shown that muscarinic receptor agonists display an atypical antipsychotic-like profile in a range of pre-clinical paradigms. The muscarinic agonist, xanomeline, reverses a number of dopamine driven behaviours, including amphetamine induced locomotion in rats, apomorphine induced climbing in mice, dopamine agonist driven turning in unilateral 6-OH-DA lesioned rats and amphetamine-induced motor unrest in monkeys (without EPS liability). It also has been shown to inhibit A10, but not A9, dopamine cell firing and conditioned avoidance and induces c-fos expression in prefrontal cortex and nucleus accumbens, but not in striatum in rats. These data are all suggestive of an atypical antipsychotic-like profile.

24

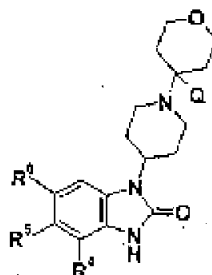
Xanomeline has also been shown to reduce psychotic symptoms such as suspiciousness, hallucinations and delusions in Alzheimer's patients. However, the relatively non-selective nature of the compound gives rise to dose-limiting peripheral cholinergic side effects.

Selective M_1 receptor agonists have the potential utility to ameliorate positive and cognitive symptoms of psychotic disorders such as schizophrenia, schizo-affective disorders, schizophreniform diseases, psychotic depression, mania, acute mania, paranoid and delusional disorders, and cognitive impairment including memory disorders such as Alzheimer's disease without peripheral cholinergic side effects mediated predominantly through M_2 and M_3 receptors.

M_1 receptor agonists may also be suitable for combination with other typical and atypical antipsychotics and other actives such as mood stabilisers, antidepressants, anxiolytics, drugs for extrapyramidal side effects and cognitive enhancers, to provide improved treatment of psychotic disorders.

We have now found a novel group of compounds which are useful for the treatment of psychotic disorders.

In a first aspect therefore, the invention provides a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof:



wherein:

R^4 is fluoro;

R^5 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6} alkoxy, and C_{1-6} alkoxy substituted with one or more fluorine atoms;

R^6 is selected from halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkoxy substituted with one or more fluorine atoms, and

Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl.

As used herein, the term "alkyl" refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms. For example, C_{1-6} alkyl means a straight or branched alkyl containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. C_{1-3} alkyl means a

92

straight or branched alkyl containing at least 1, and at most 3, carbon atoms. Examples of "alkyl" as used herein include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isobutyl, isopropyl, t-butyl and 1,1-dimethylpropyl.

As used herein, the term "alkoxy" refers to a straight or branched alkoxy group containing the specified number of carbon atoms. For example, C₁₋₆alkoxy means a straight or branched alkoxy group containing at least 1, and at most 6, carbon atoms. Examples of "alkoxy" as used herein include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy, 2-methylprop-1-oxy, 2-methylprop-2-oxy, pentoxy or hexyloxy.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to a non-aromatic hydrocarbon ring containing the specified number of carbon atoms. For example, C₃₋₆cycloalkyl means a non-aromatic ring containing at least three, and at most six, ring carbon atoms. Examples of "cycloalkyl" as used herein include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

As used herein, the term "halogen" (or the abbreviated form "halo") refers to the elements fluorine (which may be abbreviated to "fluoro"), chlorine (which may be abbreviated to "chloro"), bromine (which may be abbreviated to "bromo") and iodine (which may be abbreviated to "iodo"). Examples of halogens are fluorine, chlorine and bromine.

As used herein, the term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute (in this invention, a compound of formula (I) or a salt thereof) and a solvent. Such solvents for the purpose of the invention may not interfere with the biological activity of the solute. Examples of suitable solvents include water, methanol, ethanol and acetic acid. If the solvent used is water, the solvate may be referred to as a hydrate.

As used herein, the term "substituted" refers to substitution with the named substituent or substituents, multiple degrees of substitution being allowed unless otherwise stated. For example, there may be 1, 2, 3 or 4 substituents on a given substituted group. For example, if R⁵ is a C₁₋₆alkyl group, it may be substituted by 1, 2, 3 or 4 fluoro groups; and if R⁶ is a C₁₋₆alkoxy group, it may be substituted by 1, 2, 3 or 4 fluoro groups. For example, R⁵ may be a C₁₋₆alkyl group substituted by 3 fluoro groups; and R⁶ may be a C₁₋₆alkoxy group substituted by 3 fluoro groups.

In one embodiment, R⁵ is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one, two or three fluorine atoms, C₁₋₆alkoxy, and C₁₋₆alkoxy substituted with one, two or three fluorine atoms.

In one embodiment, R⁵ is selected from hydrogen, chloro, bromo, fluoro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl substituted with one or more fluorine atoms, and C₁₋₄alkoxy.

25

In one embodiment, R^5 is selected from hydrogen, chloro, bromo, fluoro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl substituted with one, two or three fluorine atoms, and C_{1-4} alkoxy.

In one embodiment, R^5 is selected from hydrogen, chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, methoxy and trifluoromethyl.

In one embodiment, R^5 is hydrogen or fluoro.

In one embodiment, R^5 is selected from halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with one, two or three fluorine atoms, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl substituted with one, two or three fluorine atoms, C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkoxy substituted with one, two or three fluorine atoms.

In one embodiment of the invention, R^5 is selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkoxy substituted with one or more fluorine atoms.

In another embodiment of the invention, R^5 is selected from chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, trifluoromethoxy and trifluoromethyl, for example chloro, fluoro, methyl, methoxy, trifluoromethoxy and trifluoromethyl.

In a further embodiment of the invention, R^5 is selected from chloro, methyl and methoxy.

In one embodiment, R^5 is selected from chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, methoxy, trifluoromethoxy and trifluoromethyl.

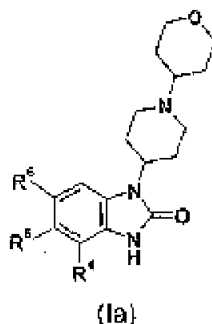
In another embodiment, R^5 is chloro, fluoro, methyl, cyclopropyl, methoxy, trifluoromethoxy or trifluoromethyl.

In one embodiment, R^5 is selected from methyl, fluoro, chloro, methoxy and cyclopropyl.

In one embodiment of the invention, Q is selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl. In a further embodiment, Q is selected from hydrogen, methyl, ethyl and propyl. In one embodiment, Q is hydrogen or methyl. In one embodiment, Q is hydrogen.

In another embodiment of the invention, there is provided a compound of formula (Ia):

27



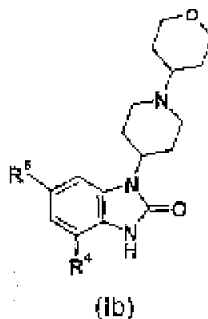
wherein:

R^4 is fluoro;

R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6} alkoxy, and C_{1-6} alkoxy substituted with one or more fluorine atoms; and

R^6 is selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkoxy substituted with one or more fluorine atoms, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another embodiment, the invention provides a compound of formula (1b):



wherein:

R^4 is fluoro; and

R^5 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C_{1-6} alkoxy and C_{1-6} alkoxy substituted with one or more fluorine atoms, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

All features and embodiments for formula (1) apply to compounds of formula (1a) and (1b) mutatis mutandis. Hereinafter, all references to compounds of formula (1) include compounds of formula (1a) and compounds of formula (1b).

It will be appreciated that for use in medicine the salts of formula (1) should be pharmaceutically acceptable. Suitable salts will be apparent to those skilled in the art and include for example acid salts, for example sodium, potassium, calcium, magnesium and

25

tetraalkylammonium and the like, or mono- or di- basic salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric or sulfamic phosphoric acid; and organic acids e.g. succinic, maleic, malic, mandelic, acetic, isethionic fumaric, glutamic, lactic, citric, tartaric, benzoic, lactobionic benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic ethanesulfonic or naphthalenesulfonic acid. Examples of salts further include trifluoroacetate salts and formate salts. Other non-pharmaceutically acceptable salts e.g. oxalates, may be used, for example in the isolation of compounds of formula (I) and are included within the scope of this invention.

Some of the compounds of this invention may be crystallised or recrystallised from solvents such as aqueous and organic solvents. In such cases solvates may be formed. This invention includes within its scope stoichiometric solvates including hydrates as well as compounds containing variable amounts of water that may be produced by processes such as lyophilisation.

Certain of the compounds of formula (I) may form acid addition salts with less than one (for example, 0.5 equivalent of a dibasic acid) or one or more equivalents of an acid. The present invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms thereof.

Certain compounds of formula (I) may exist in stereoisomeric forms (e.g. they may contain one or more asymmetric carbon atoms). The individual stereoisomers (enantiomers and diastereomers) and mixtures of these are included within the scope of the present invention. The present invention also covers the individual isomers of the compounds represented by formula (I) as mixtures with isomers thereof in which one or more chiral centres are inverted. Likewise, it is understood that compounds of formula (I) may exist in tautomeric forms other than that shown in the formula and these are also included within the scope of the present invention.

The present invention includes within the scope all pharmaceutically acceptable derivatives of the compounds of formula (I). As used herein, the term "pharmaceutically acceptable derivative", means any pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug e.g. ester, of a compound of formula (I), which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I), or an active metabolite or residue thereof. Such derivatives are recognizable to those skilled in the art, without undue experimentation. Nevertheless, reference is made to the teaching of Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, which is incorporated herein by reference to the extent of teaching such derivatives.

It will be appreciated by those skilled in the art that certain protected derivatives of compounds of formula (I), which may be made prior to a final deprotection stage, may not

possess pharmacological activity as such, but may, in certain instances, be administered orally or parenterally and thereafter metabolised in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as "prodrugs". Further, certain compounds of the invention may act as prodrugs of other compounds of the invention. All protected derivatives and prodrugs of compounds of the invention are included within the scope of the invention. Examples of suitable protecting groups for the compounds of the present invention are described in *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 – 538 and in *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp 306 – 316 and in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (the disclosures in which documents are incorporated herein by reference). It will further be appreciated by those skilled in the art, that certain moieties, known to those skilled in the art as "pro-moieties", for example as described by H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (the disclosure in which document is incorporated herein by reference) may be placed on appropriate functionalities when such functionalities are present within compounds of the invention. Suitable prodrugs for compounds of the invention include: esters, carbonate esters, hemiesters, phosphate esters, nitro esters, sulfate esters, sulfoxides, amides, carbamates, azo-compounds, phosphamides, glycosides, ethers, acetals and ketals.

Particular compounds according to the invention include those specifically exemplified in the Examples section and named hereinafter including, without limitation:-

4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

6-Chloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

4-Fluoro-6-methoxy-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

6-Cyclopropyl-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

and salts and solvates thereof, for example the hydrochloride salt, the trifluoroacetate salt or the formate salt of any of the above compounds.

Specific examples of salts of the present invention include:

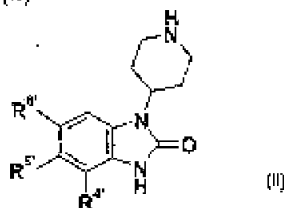
4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride

4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one monocation

4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one methanesulfonate
 6-Chloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride
 4-Fluoro-6-methoxy-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride
 4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride
 6-Cyclopropyl-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride and
 4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride;

In a further embodiment, the invention provides a general process (A1) for preparing compounds of formula (I), in which $Q=H$, which process comprises:

coupling a compound of formula (II)



with a compound of formula (III)

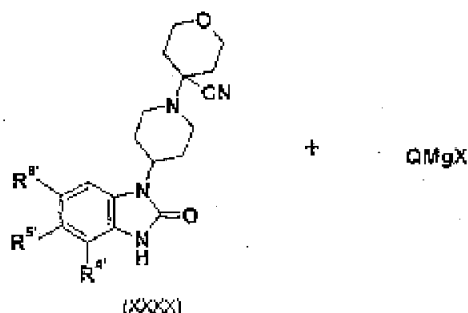


wherein

R^4 is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 .

The reaction is carried out under conditions suitable for reductive alkylation. The reductive alkylation reaction is typically carried out using sodium triacetoxyborohydride in dichloroethane, optionally in the presence of triethylamine, and optionally in the presence of titanium tetrakisopropoxide. Alternatively sodium cyanoborohydride can be used as the reducing reagent in solvents such as methanol or ethanol, or the reductive alkylation can be effected under catalytic hydrogenation conditions using a palladium catalyst. In a further variation, the compounds (II) and (III) can be condensed under dehydrating conditions e.g. molecular sieves or magnesium sulfate, and the resultant imine or enamine reduced using for example sodium borohydride or by catalytic hydrogenation.

A modification of general process (A1) is required where $Q = C_{1-6}$ alkyl. Thus, in general process (A2), a compound of formula (II) can be reacted with a compound of formula (III) in the presence of a source of cyanide, e.g. potassium cyanide or acetone cyanohydrin, to form the cyano intermediate (XXXX) which can be reacted with an alkyl Grignard reagent $QMgX$ to form compounds of formula (I).



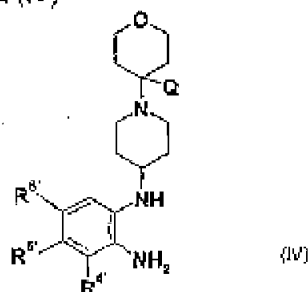
wherein

R^5 is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , R^6 is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , R^4' is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and X is chloro, bromo or iodo.

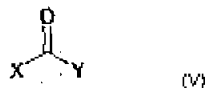
The reaction is carried out using conditions similar to those described in the literature (Arch Pharm (Weinheim), 1987, 320 (4), 348-361). The piperidine and ketone components are treated with potassium cyanide in water at pH3 or reacted with acetone cyanohydrin in dimethylacetamide at elevated temperature to form the adduct (XXXX). Reaction of the adduct (XXXX) with the alkyl Grignard reagent $QMgX$ in ether or tetrahydrofuran provides compounds of formula (I).

In a further embodiment, the invention provides a general process (B) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

coupling a compound of formula (IV)



with a compound of formula (V)

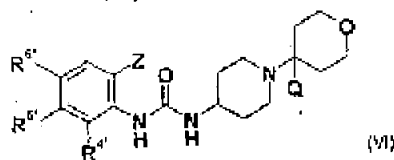


wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and X and Y both represent leaving groups. X and Y can be the same or different and examples are Cl, PhO, EtO, imidazole. When X and Y are both Cl, i.e. phosgene, this reagent can be generated in situ e.g. from diphosgene or triphosgene.

The above reaction is carried out using standard methodology e.g. reacting the diamine (IV) with the reagent (V) in an inert solvent for example dichloromethane or toluene or dimethylformamide, optionally in the presence of a base such as triethylamine or potassium carbonate, and optionally with heating.

In a further embodiment, the invention provides a general process (C) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

treatment of a compound of formula (VI)



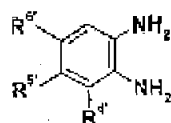
with a palladium or copper catalyst (VII) to effect an intramolecular cyclisation

wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and Z is a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate.

The cyclisation reaction can be carried out using a variety of palladium or copper reagents as described in the literature (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535, or JACS, 2002, 124, 7421.)

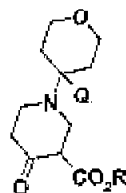
In a further embodiment, the invention provides a general process (D) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

coupling a compound of formula (VIII)



(viii)

with a compound of formula (IX)



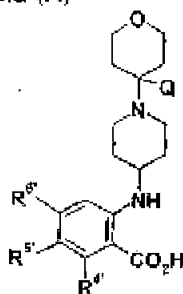
(IX)

wherein R^4 is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and R is a C_{1-3} alkyl group.

This condensation and cyclisation reaction can be carried out under reaction conditions similar to those described in the literature for an analogous process (US 3161645) (e.g. heating in an inert solvent such as xylene) followed by reduction of the piperidine double bond using for example catalytic hydrogenation over palladium or Raney nickel.

In a further embodiment, the invention provides a general process (E) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

reaction of a compound of formula (X)



(X)

with diphenylphosphoryl azide or other reagent/combination of reagents to effect the Curtius rearrangement of compound (X), followed by intramolecular cyclisation.

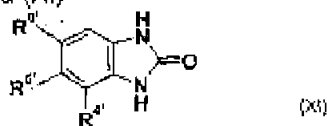
wherein R^4 is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , and Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl.

34

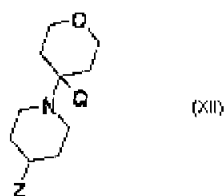
The Curtius rearrangement is typically carried out by mixing the two reactants in an inert solvent such as toluene, optionally with heating.

In a further aspect, the invention provides a general process (F) for preparing compounds of formula (I) which process comprises:

coupling a compound of formula (XI)



with a compound of formula (XII)



wherein R^4 is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and Z is hydroxy or a leaving group such as chloro, bromo or iodo, or alkyl/aryl sulfonate.

The alkylation reaction (Z = a leaving group) can be carried out under classical alkylation or Mitsunobu reaction (Z = OH) conditions. Using classical alkylation conditions, the benzimidazolone intermediate (XI) can be deprotonated using a base such as sodium hydride in an inert solvent such as dimethylformamide, and then treated with the alkylating reagent (XII), optionally with heating. The Mitsunobu reaction with (XII) Z = OH can be carried out using standard conditions e.g. triphenylphosphine and diethylazodicarboxylate in an inert solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran at room temperature.

Conversion of R^6 to R^6 or interconversions of R^6 may be accomplished as indicated below.

For example, when R^6 is a halogen, it can be converted to an alkoxy or trifluoromethyl group by copper catalysed reaction, using an alcohol, or methyl fluorosulfonyl(difluoro)acetate, respectively. It may also be converted to an alkyl group with an organometallic reagent, for example an alkylstannane.

As another example, when R^6 is hydroxy, it may be converted to alkoxy by reaction with an alkyl halide or sulfonate, or to trifluoromethoxy by conversion to the xanthate followed by oxidation in the presence of fluoride ion.

As a further example, when R^d is methyl, it may be converted to trifluoromethyl by chlorination or bromination followed by displacement of the introduced halogens with fluoride.

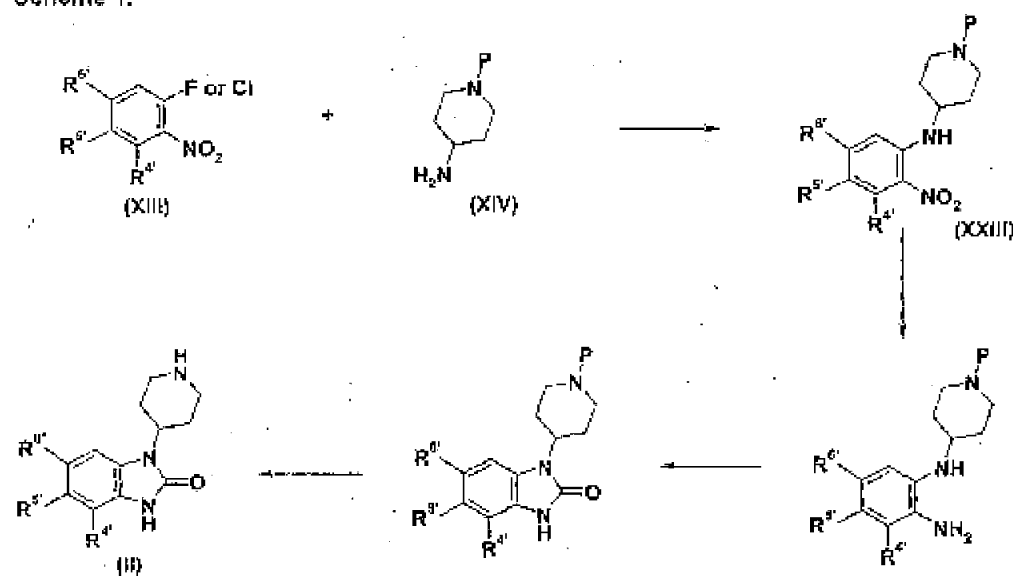
Conversion of R^5 to R^8 or interconversions or R^5 may be accomplished in a manner similar to that indicated for conversion of R^6 to R^6 or interconversions or R^6 .

Conversion of $R^{4'}$ to R^4 may be accomplished in various ways; for example by displacement of a halide group by fluoride, or by fluorination of an organometallic derivative with a source of electrophilic fluorine such as N-fluorobenzenesulfonimide, or by decomposition of a diazonium tetrafluoroborate.

Compounds of formula (II) are generally known in the literature or can be prepared by a range of different processes for example:

(a) displacement of an ortho-fluoro or ortho-chloro nitrobenzene intermediate (XIII) with the amine (XIV), wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , and P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, ethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, to give (XXIII), followed by reduction of the nitro group, cyclisation using phosgene or a phosgene equivalent, and deprotection of the piperidine nitrogen using standard literature conditions (Scheme 1).

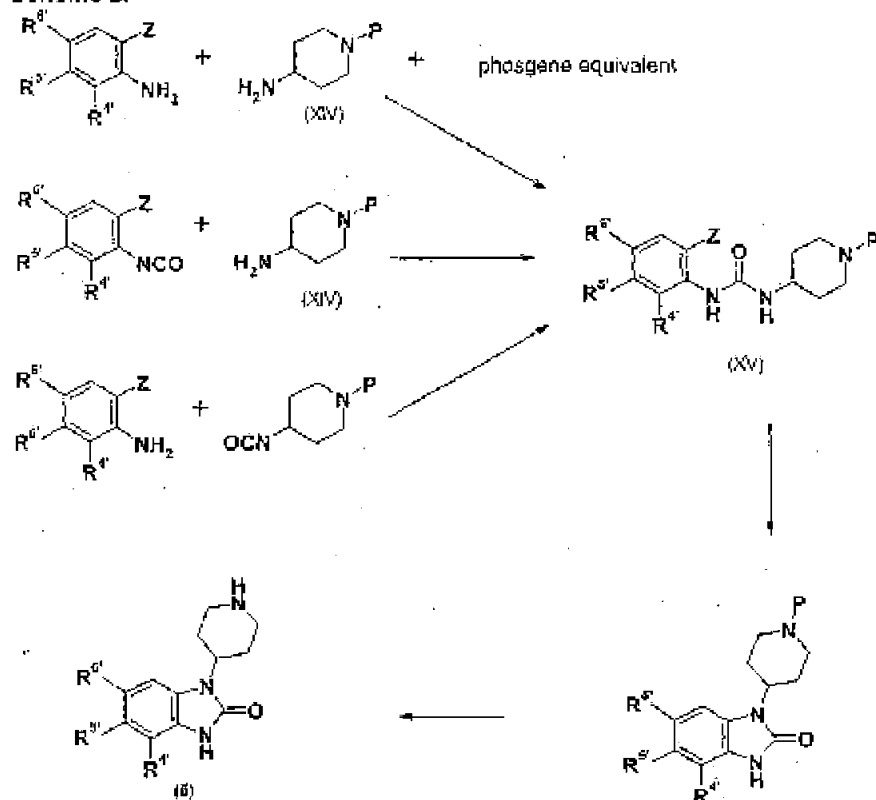
Scheme 1.



Compounds of formula (XIII) are commercially available or can be prepared by standard methodology. The compound (XIV), in which P = Boc is commercially available

(b) metal catalysed cyclisation of an intermediate (XV) followed by deprotection of the piperidine nitrogen, wherein R^d is a group R^d as previously defined, or a group convertible to R^d , R^e is a group R^e as previously defined, or a group convertible to R^e , and R^f is a group R^f as previously defined, or a group convertible to R^f , P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, and Z represents a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate. Reaction conditions for the Buchwald cyclisation are summarised in Process C. The urea (XV) can be prepared using any of the classical methods for urea formation as illustrated in Scheme 2. The starting materials for this process are commercially available or can be prepared using standard methodology.

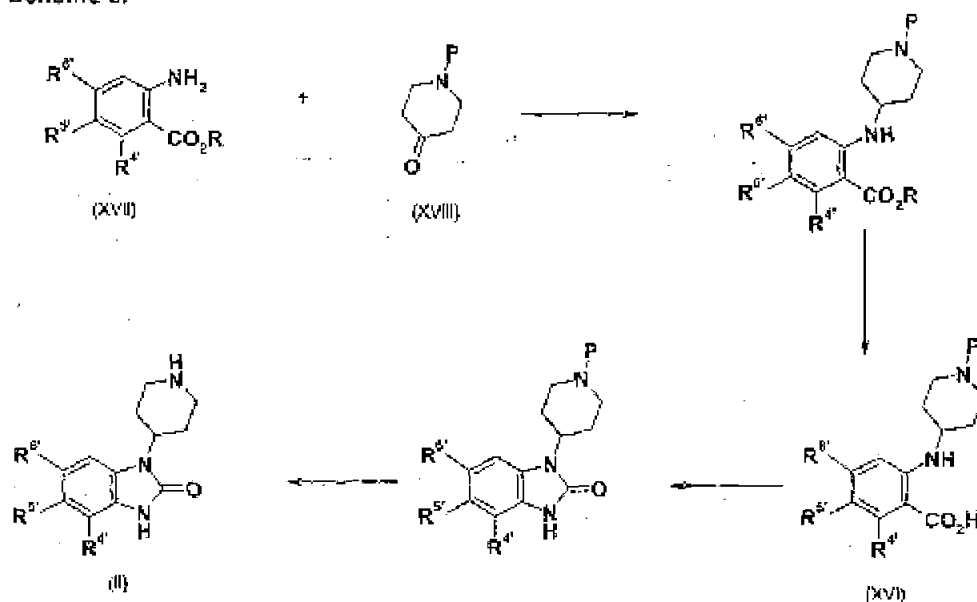
Scheme 2.



(c) Curtius rearrangement of an intermediate (XVI), wherein R^d is a group R^d as previously defined, or a group convertible to R^d , R^e is a group R^e as previously defined, or a group convertible to R^e , and R^f is a group R^f as previously defined, or a group convertible to R^f , P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, and R represents H or a C1-5 alkyl group e.g. methyl

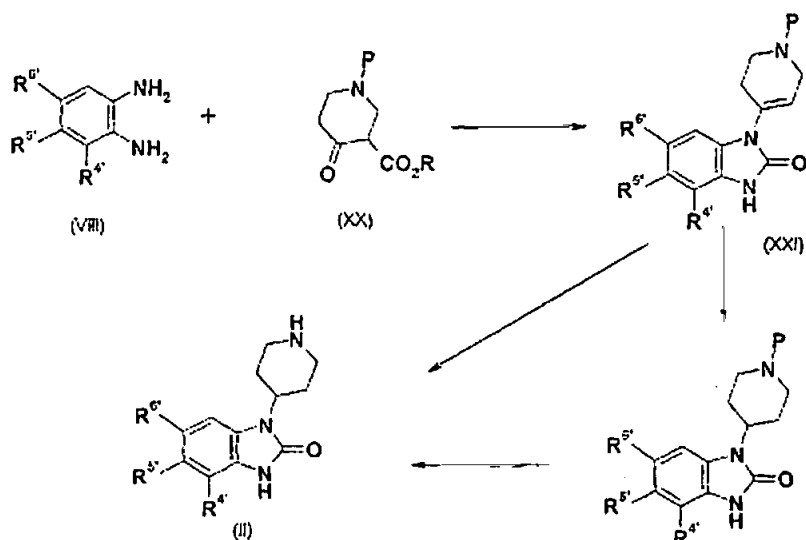
or ethyl, followed by intramolecular cyclisation and deprotection of the piperidine nitrogen (Scheme 3). The anthranilic acid or ester starting materials (XVII) are commercially available or can be made by standard methodology. The piperidone starting material (R = Boc or benzyl) is commercially available. The Curtius rearrangement can be effected using the conditions described under process E.

Scheme 3.



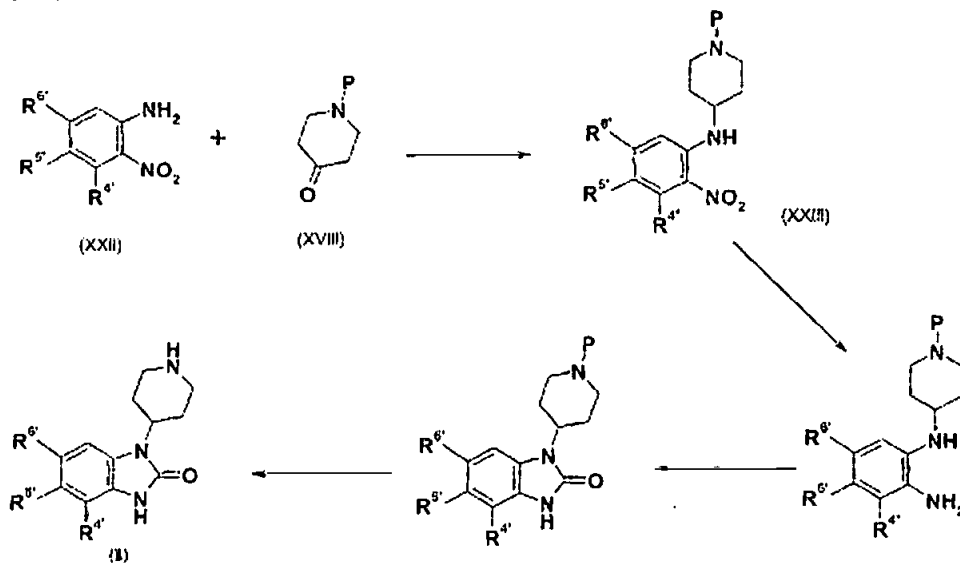
(d) Condensation of an orthophenylenediamine (VIII) with a 3-alkoxycarbonyl-4-piperidone (XX), wherein R^{4'} is a group R⁴ as previously defined, or a group convertible to R⁴, R^{5'} is a group R⁵ as previously defined, or a group convertible to R⁵, and R^{6'} is a group R⁶ as previously defined, or a group convertible to R⁶, P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl and R is a C1-5 alkyl group (Scheme 4.), by heating in an inert solvent at elevated temperature, to afford the tetrahydropyridine intermediate (XXI). Hydrogenation of the double bond and deprotection of the piperidine nitrogen can be accomplished separately or concomitantly dependent on the precise nature of the protecting group P, to afford the desired product (II). Compounds of formula (VIII) are commercially available or can be prepared by standard methodology. Compounds of formula (XX) are commercially available or can be prepared by standard methodology.

Scheme 4.



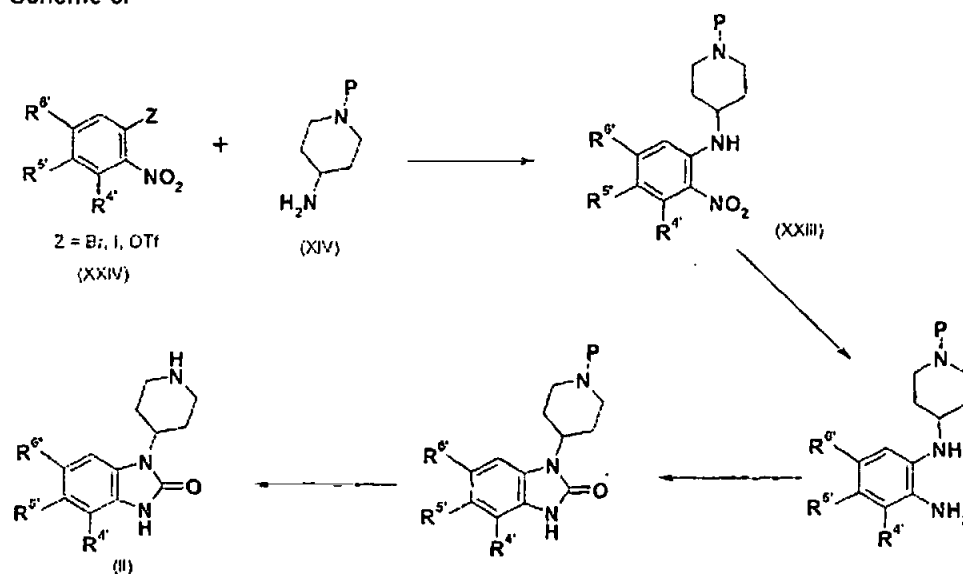
(e) Reductive alkylation of an ortho nitroaniline (XXII) with an N-protected 4-piperidone (XVIII), wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , and P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, using for example sodium triacetoxyborohydride to give the intermediate (XXIII). Reduction of the nitro group, followed by cyclisation and deprotection as described hereinbefore provides the desired product (II) (Scheme 5). Compounds of formula (XXII) and (XVIII) are commercially available or can be prepared by standard methodology

Scheme 5.



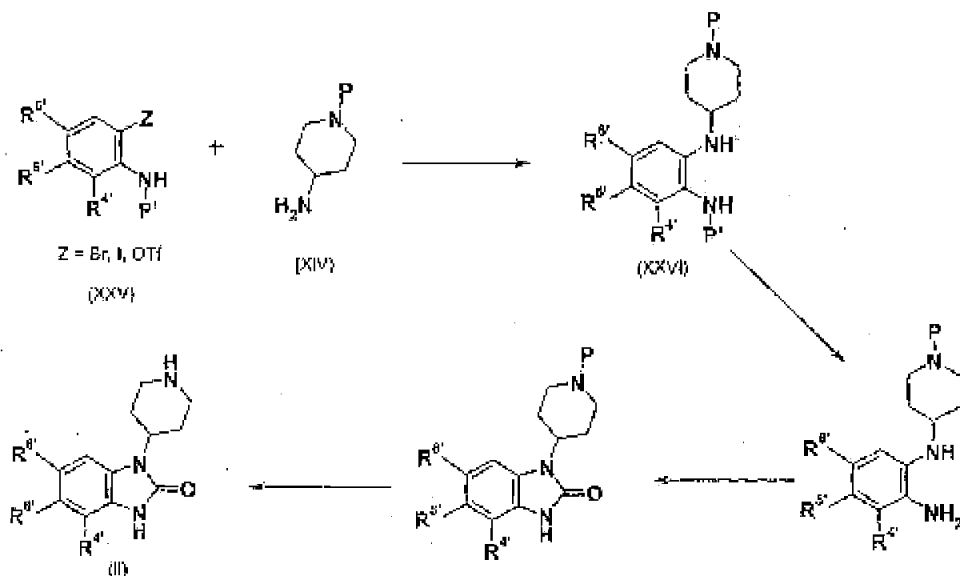
(f) metal catalysed reaction between the amine (XIV) and a suitably substituted nitrobenzene compound (XXIV) wherein R^4 is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, and Z represents a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate (Scheme 6). This process generates intermediates of formula (XXIII) and subsequent reactions are similar to that for Scheme 5. Compounds of formula (XXIV) are commercially available or can be prepared by known methodology. The compound (XIV) in which P = Boc is commercially available.

Scheme 6.



(g) metal catalysed reaction between the amine (XIV) and the protected aniline (XXV), wherein R^4 is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , P represents a nitrogen protecting group e.g. Boc, acetyl, trifluoroacetyl, benzyloxycarbonyl, and Z represents a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate, to give the intermediate (XXVI) (Scheme 7). Deprotection of the aniline followed by the same reaction sequence as in Scheme 6 affords the desired intermediate (II). Compounds of formula (XXV) are commercially available or can be prepared by known methodology e.g. halogenation ortho to the aniline group. The compound (XIV) in which P = Boc is commercially available.

Scheme 7.

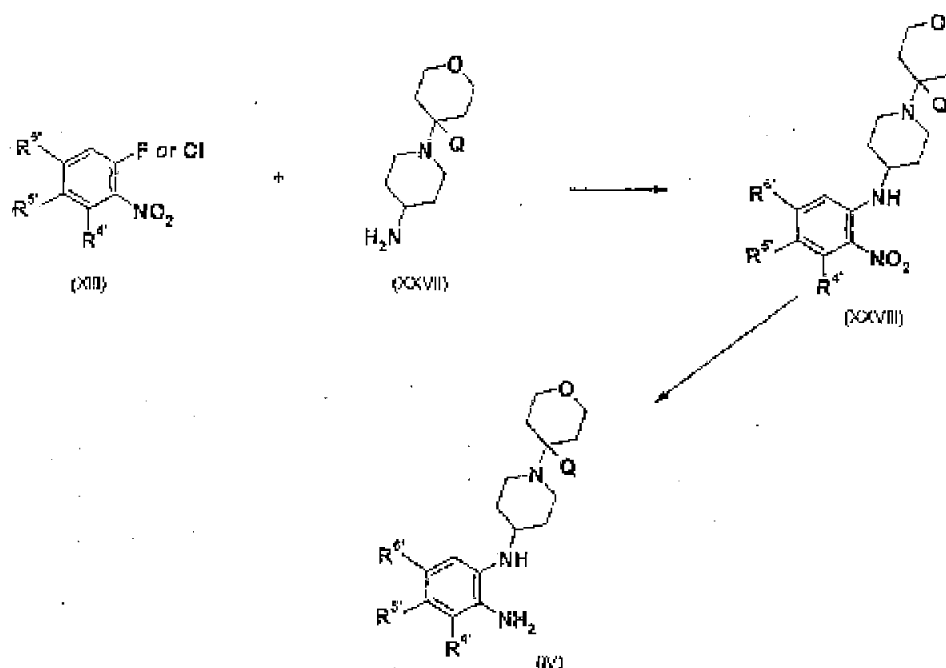


The compound of formula (III) is commercially available.

Compounds of formula (IV) can be prepared by a number of different processes e.g.

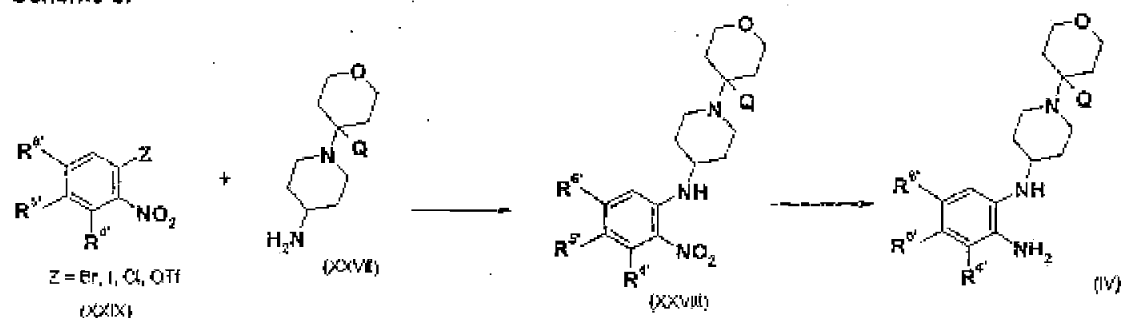
(h) displacement of an ortho-fluoro or ortho-chloro nitrobenzene intermediate (XIII) with the amine (XXVII) to afford compound (XXVIII) wherein $R^{d'}$ is a group R^d as previously defined, or a group convertible to R^d , $R^{b'}$ is a group R^b as previously defined, or a group convertible to R^b , and $R^{b''}$ is a group R^b as previously defined, or a group convertible to R^b , and Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, followed by reduction of the nitro group using standard conditions e.g. hydrogenation over palladium or Raney nickel (Scheme 8). Compounds of formula (XIII) are commercially available or can be prepared by standard methodology.

Scheme 8.



(i) metal catalysed reaction of the amine (XXVII) with the *ortho* substituted nitrobenzene (XXIX) to afford compound (XXVIII) wherein R^{4'} is a group R⁴ as previously defined, or a group convertible to R⁴, R^{5'} is a group R⁵ as previously defined, or a group convertible to R⁵, and R^{6'} is a group R⁶ as previously defined, or a group convertible to R⁶ (Scheme 9) and Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl, followed by the same reactions as illustrated in Scheme 8. Compounds of formula (XXIX) are commercially available or can be prepared by standard methodology.

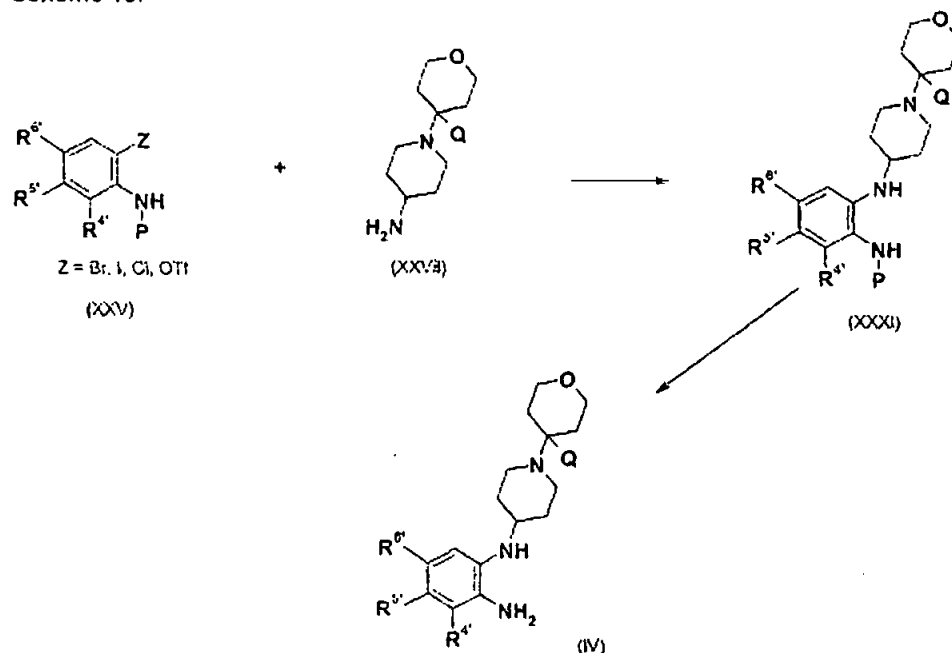
Scheme 9.



(j) metal catalysed reaction of the amine (XXVII) with the protected aniline derivative (XXV), wherein R^{4'} is a group R⁴ as previously defined, or a group convertible to R⁴, R^{5'} is a group R⁵ as previously defined, or a group convertible to R⁵, and R^{6'} is a group R⁶ as previously defined, or a group convertible to R⁶, Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl, and P represents a nitrogen protecting group such as acetyl, trifluoroacetyl, Boc, phthalimide, to

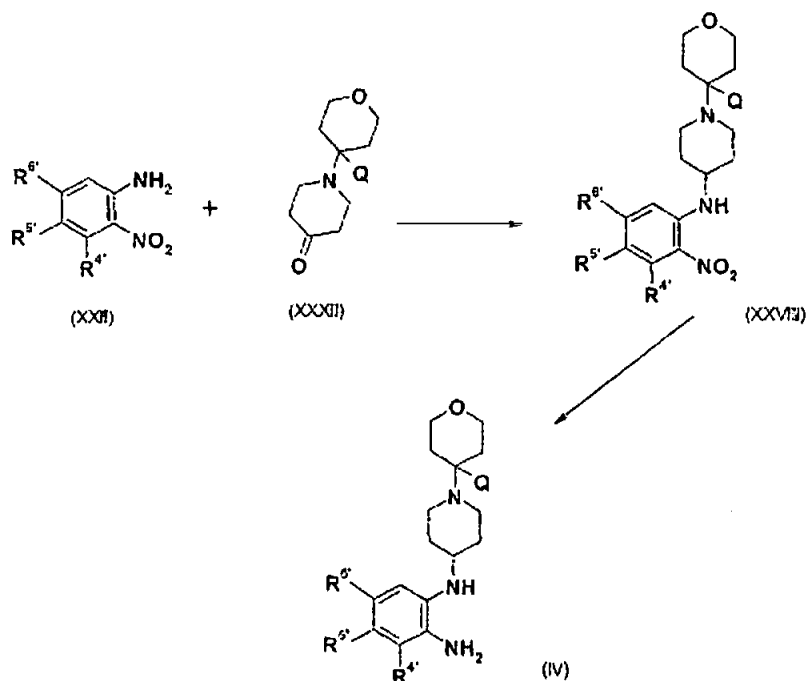
afford compound (XXXI) (Scheme 10) followed by deprotection of the aniline group. Compounds of formula (XXV) are commercially available or can be prepared by standard methodology.

Scheme 10.



(k) Reductive alkylation of an ortho nitroaniline (XXII) with the piperidone (XXXII) using for example sodium triacetoxyborohydride in dichloroethane to give the intermediate (XXVIII) wherein R^{4'} is a group R⁴ as previously defined, or a group convertible to R⁴, R^{5'} is a group R⁵ as previously defined, or a group convertible to R⁵, and R^{6'} is a group R⁶ as previously defined, or a group convertible to R⁶, and Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl, using for example sodium triacetoxyborohydride in dichloroethane to give the intermediate (XXVIII) (Scheme 11). Reduction of the nitro group using, for example, palladium on carbon or Raney nickel affords the desired Intermediate (IV).

Scheme 11.



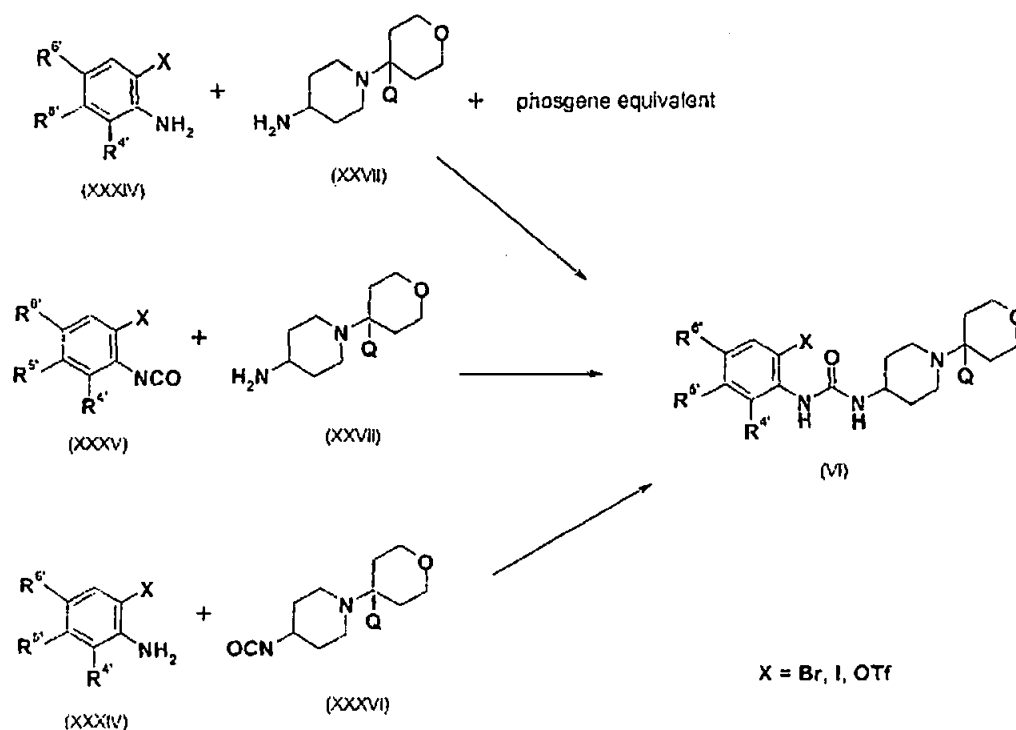
Compounds of formula (V) are commercially available e.g. carbonyl diimidazole, phosgene, phosgene solution in toluene, diphosgene, triphosgene, phenyl chloroformate, diethyl carbonate.

Compounds of formula (VI) can be prepared by a variety of processes e.g. urea formation can be achieved as shown in Scheme 12 by

- combining the two amines (XXXIV) and (XXVII) with phosgene or a phosgene equivalent using standard conditions Phosgene equivalents include carbonyl diimidazole, diphosgene, triphosgene, phenyl chloroformate
- reacting the amine (XXVII) with the isocyanate (XXXV)
- reacting the amine (XXXIV) with the isocyanate (XXXVI)

Both isocyanates (XXXV) and (XXXVI) can be prepared from the corresponding amines using standard methodology for isocyanate formation wherein $\text{R}^{4'}$ is a group R^4 as previously defined, or a group convertible to R^4 , $\text{R}^{5'}$ is a group R^5 as previously defined, or a group convertible to R^5 , and $\text{R}^{6'}$ is a group R^6 as previously defined, or a group convertible to R^6 , and Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl.

Scheme 12.



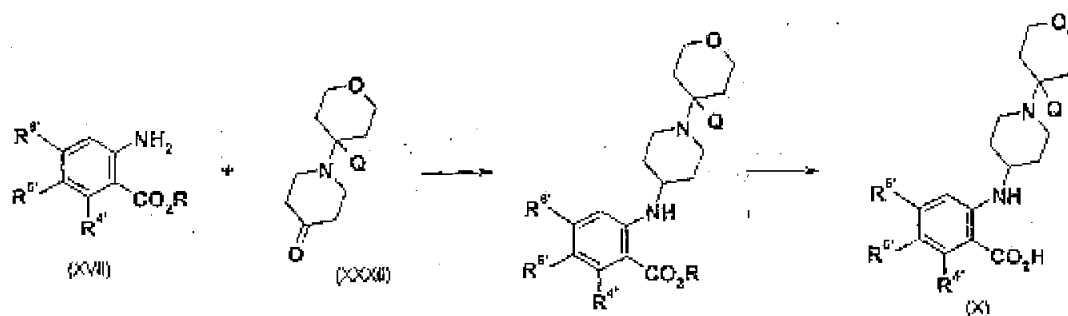
Palladium and copper catalysts (VII) are commercially available or can be prepared as described in the literature (see references in Process C).

Compounds of formula (VIII) are commercially available or can be prepared by known literature routes e.g. reduction of a mono or dinitrobenzene precursor.

Compounds of formula (IX) can be prepared by reductive alkylation of the 3-alkoxycarbonyl-4-piperidone with tetrahydropyran-4-one.

Compounds of formula (X) wherein R^{4'} is a group R⁴ as previously defined, or a group convertible to R⁴, R^{5'} is a group R⁵ as previously defined, or a group convertible to R⁵, and R^{6'} is a group R⁶ as previously defined, or a group convertible to R⁶, and Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl, can be prepared as shown in Scheme 13. Reductive alkylation of an anthranilic acid or ester (XVII) with the ketone (XXXII), followed if appropriate by hydrolysis of the ester group.

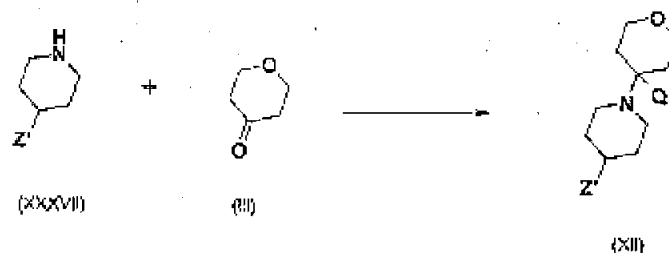
Scheme 13.



Compounds of formula (X) are commercially available or can be prepared by literature processes.

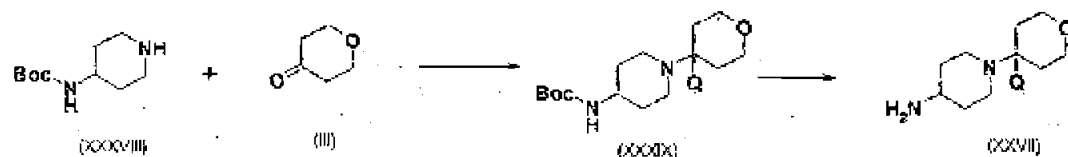
Compounds of formula (XII) can be prepared as shown in Scheme 14, by reductive alkylation of (XXXVII) where Z' represents Z or a group convertible to Z with the ketone (III), and $Q = H$. Conversion of a Z' hydroxy group to $Z =$ chloro or bromo can be accomplished using standard methodology e.g. treatment with thionyl chloride or triphenylphosphine/carbon tetrabromide.

Scheme 14.



The compound (XXVII) where $Q = H$ can be prepared as shown in Scheme 15. Reductive alkylation of the commercially available amine (XXXVIII) with tetrahydropyran-4-one (III) using for example sodium triacetoxyborohydride in dichloroethane provides the intermediate (XXXIX) which is deprotected using HCl in ethanol or trifluoroacetic acid to afford the primary amine (XXVII).

Scheme 15.



The compounds of formula (I) are expected to be useful in the treatment of psychotic disorders or cognitive impairment.

The terms describing the indications used herein are classified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-IV) and/or the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). The various subtypes of the disorders mentioned herein are contemplated as part of the present invention. Numbers in brackets after the listed diseases below refer to the classification code in DSM-IV.

Within the context of the present invention, the term psychotic disorder includes Schizophrenia including the subtypes Paranoid Type (295.30), Disorganised Type (295.10), Catatonic Type (295.20), Undifferentiated Type (295.90) and Residual Type (295.60); Schizophreniform Disorder (295.40); Schizoaffective Disorder (295.70) including the subtypes Bipolar Type and Depressive Type; Delusional Disorder (297.1) including the subtypes Erotomanic Type, Grandiose Type, Jealous Type, Persecutory Type, Somatic Type, Mixed Type and Unspecified Type; Brief Psychotic Disorder (298.8); Shared Psychotic Disorder (297.3); Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition including the subtypes With Delusions and With Hallucinations; Substance-Induced Psychotic Disorder including the subtypes With Delusions (293.81) and With Hallucinations (293.82); and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified (296.9);

Depression and mood disorders including Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode and Hypomanic Episode; Depressive Disorders including Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder (300.4), Depressive Disorder Not Otherwise Specified (311); Bipolar Disorders including Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder (Recurrent Major Depressive Episodes with Hypomanic Episodes) (296.89), Cyclothymic Disorder (301.13) and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (296.80); Other Mood Disorders including Mood Disorder Due to a General Medical Condition (293.83) which includes the subtypes With Depressive Features, With Major Depressive-like Episode, With Manic Features and With Mixed Features), Substance-Induced Mood Disorder (including the subtypes With Depressive Features, With Manic Features and With Mixed Features) and Mood Disorder Not Otherwise Specified (296.90);

Anxiety disorders including Social Anxiety Disorder, Panic Attack, Agoraphobia, Panic Disorder, Agoraphobia Without History of Panic Disorder (300.22), Specific Phobia (300.29) including the subtypes Animal Type, Natural Environment Type, Blood-Injection-Injury Type, Situational Type and Other Type), Social Phobia (300.23), Obsessive-Compulsive Disorder (300.3), Posttraumatic Stress Disorder (309.81), Acute Stress Disorder (308.3), Generalized Anxiety Disorder (300.02), Anxiety Disorder Due to a General Medical Condition (293.84), Substance-Induced Anxiety Disorder and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified (300.00);

2X

Substance-related disorders including Substance Use Disorders such as Substance Dependence, Substance Craving and Substance Abuse; Substance-Induced Disorders such as Substance Intoxication, Substance Withdrawal, Substance-Induced Delirium, Substance-Induced Persisting Dementia, Substance-Induced Persisting Amnestic Disorder, Substance-Induced Psychotic Disorder, Substance-Induced Mood Disorder, Substance-Induced Anxiety Disorder, Substance-Induced Sexual Dysfunction, Substance-Induced Sleep Disorder and Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks); Alcohol-Related Disorders such as Alcohol Dependence (303.90), Alcohol Abuse (305.00), Alcohol Intoxication (303.00), Alcohol Withdrawal (291.81), Alcohol Intoxication Delirium, Alcohol Withdrawal Delirium, Alcohol-Induced Persisting Dementia, Alcohol-Induced Persisting Amnestic Disorder, Alcohol-Induced Psychotic Disorder, Alcohol-Induced Mood Disorder, Alcohol-Induced Anxiety Disorder, Alcohol-Induced Sexual Dysfunction, Alcohol-Induced Sleep Disorder and Alcohol-Related Disorder Not Otherwise Specified (291.9); Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders such as Amphetamine Dependence (304.40), Amphetamine Abuse (305.70), Amphetamine Intoxication (292.89), Amphetamine Withdrawal (292.0), Amphetamine Intoxication Delirium, Amphetamine Induced Psychotic Disorder, Amphetamine-Induced Mood Disorder, Amphetamine-Induced Anxiety Disorder, Amphetamine-Induced Sexual Dysfunction, Amphetamine-Induced Sleep Disorder and Amphetamine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Caffeine Related Disorders such as Caffeine Intoxication (305.90), Caffeine-Induced Anxiety Disorder, Caffeine-Induced Sleep Disorder and Caffeine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cannabis-Related Disorders such as Cannabis Dependence (304.30), Cannabis Abuse (305.20), Cannabis Intoxication (292.89), Cannabis Intoxication Delirium, Cannabis-Induced Psychotic Disorder, Cannabis-Induced Anxiety Disorder and Cannabis-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Cocaine-Related Disorders such as Cocaine Dependence (304.20), Cocaine Abuse (305.60), Cocaine Intoxication (292.89), Cocaine Withdrawal (292.0), Cocaine Intoxication Delirium, Cocaine-Induced Psychotic Disorder, Cocaine-Induced Mood Disorder, Cocaine-Induced Anxiety Disorder, Cocaine-Induced Sexual Dysfunction, Cocaine-Induced Sleep Disorder and Cocaine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Hallucinogen-Related Disorders such as Hallucinogen Dependence (304.50), Hallucinogen Abuse (305.30), Hallucinogen Intoxication (292.89), Hallucinogen Persisting Perception Disorder (Flashbacks) (292.89), Hallucinogen Intoxication Delirium, Hallucinogen-Induced Psychotic Disorder, Hallucinogen-Induced Mood Disorder, Hallucinogen-Induced Anxiety Disorder and Hallucinogen-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Inhalant-Related Disorders such as Inhalant Dependence (304.60), Inhalant Abuse (305.90), Inhalant Intoxication (292.89), Inhalant Intoxication Delirium, Inhalant-Induced Persisting Dementia, Inhalant-Induced Psychotic Disorder, Inhalant-Induced Mood Disorder, Inhalant-Induced Anxiety Disorder and Inhalant-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Nicotine-Related Disorders such as Nicotine Dependence (305.1), Nicotine Withdrawal (292.0) and Nicotine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Opioid-Related Disorders such as Opioid

1/8

Dependence (304.00), Opioid Abuse (305.50), Opioid Intoxication (292.89), Opioid Withdrawal (292.0), Opioid Intoxication Delirium, Opioid-Induced Psychotic Disorder, Opioid-Induced Mood Disorder, Opioid-Induced Sexual Dysfunction, Opioid-Induced Sleep Disorder and Opioid-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders such as Phencyclidine Dependence (304.60), Phencyclidine Abuse (305.90), Phencyclidine Intoxication (292.89), Phencyclidine Intoxication Delirium, Phencyclidine-Induced Psychotic Disorder, Phencyclidine-Induced Mood Disorder, Phencyclidine-Induced Anxiety Disorder and Phencyclidine-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorders such as Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Dependence (304.10), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Abuse (305.40), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication (292.89), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal (292.0), Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Intoxication Delirium, Sedative, Hypnotic, or Anxiolytic Withdrawal Delirium, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Dementia, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Persisting Amnesic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Psychotic Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Mood Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Anxiety Disorder, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sexual Dysfunction, Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Induced Sleep Disorder and Sedative-, Hypnotic-, or Anxiolytic-Related Disorder Not Otherwise Specified (292.9); Polysubstance-Related Disorder such as Polysubstance Dependence (304.80); and Other (or Unknown) Substance-Related Disorders such as Anabolic Steroids, Nitrate Inhalants and Nitrous Oxide;

Sleep disorders including primary sleep disorders such as Dyssomnias such as Primary Insomnia (307.42), Primary Hypersomnia (307.44), Narcolepsy (347), Breathing-Related Sleep Disorders (780.59), Circadian Rhythm Sleep Disorder (307.45) and Dyssomnia Not Otherwise Specified (307.47); primary sleep disorders such as Parasomnias such as Nightmare Disorder (307.47), Sleep Terror Disorder (307.46), Sleepwalking Disorder (307.46) and Parasomnia Not Otherwise Specified (307.47); Sleep Disorders Related to Another Mental Disorder such as Insomnia Related to Another Mental Disorder (307.42) and Hypersomnia Related to Another Mental Disorder (307.44); Sleep Disorder Due to a General Medical Condition; and Substance-Induced Sleep Disorder including the subtypes Insomnia Type, Hypersomnia Type, Parasomnia Type and Mixed Type;

Eating disorders such as Anorexia Nervosa (307.1) including the subtypes Restricting Type and Binge-Eating/Purging Type; Bulimia Nervosa (307.51) including the subtypes Purging Type and Nonpurging Type; Obesity; Compulsive Eating Disorder; and Eating Disorder Not Otherwise Specified (307.50);

Autistic Disorder (299.00); Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder including the subtypes Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Combined Type (314.01), Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Predominantly Inattentive Type (314.00), Attention-Deficit

/Hyperactivity Disorder Hyperactive-Impulse Type (314.01) and Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder Not Otherwise Specified (314.9); Hyperkinetic Disorder; Disruptive Behaviour Disorders such as Conduct Disorder including the subtypes childhood-onset type (321.81), Adolescent-Onset Type (312.82) and Unspecified Onset (312.89), Oppositional Defiant Disorder (313.81) and Disruptive Behaviour Disorder Not Otherwise Specified; and Tic Disorders such as Tourette's Disorder (307.23);

Personality Disorders including the subtypes Paranoid Personality Disorder (301.0), Schizoid Personality Disorder (301.20), Schizotypal Personality Disorder (301.22), Antisocial Personality Disorder (301.7), Borderline Personality Disorder (301.83), Histrionic Personality Disorder (301.50), Narcissistic Personality Disorder (301.81), Avoidant Personality Disorder (301.82), Dependent Personality Disorder (301.6), Obsessive-Compulsive Personality Disorder (301.4) and Personality Disorder Not Otherwise Specified (301.9); and

Sexual dysfunctions including Sexual Desire Disorders such as Hypoactive Sexual Desire Disorder (302.71), and Sexual Aversion Disorder (302.79); sexual arousal disorders such as Female Sexual Arousal Disorder (302.72) and Male Erectile Disorder (302.72); orgasmic disorders such as Female Orgasmic Disorder (302.73), Male Orgasmic Disorder (302.74) and Premature Ejaculation (302.75); sexual pain disorder such as Dyspareunia (302.76) and Vaginismus (306.51); Sexual Dysfunction Not Otherwise Specified (302.70); paraphilias such as Exhibitionism (302.4), Fetishism (302.81), Frotteurism (302.89), Pedophilia (302.2), Sexual Masochism (302.83), Sexual Sadism (302.84), Transvestic Fetishism (302.3), Voyeurism (302.82) and Paraphilia Not Otherwise Specified (302.9); gender identity disorders such as Gender Identity Disorder in Children (302.6) and Gender Identity Disorder in Adolescents or Adults (302.85); and Sexual Disorder Not Otherwise Specified (302.9).

The compounds of Formula (I) are also expected to be useful for the enhancement of cognition, including both the treatment of cognitive impairment on its own and the treatment of cognition impairment in other diseases such as schizophrenia, bipolar disorder, depression, other psychiatric disorders and psychotic conditions associated with cognitive impairment.

Within the context of the present invention, the term cognitive impairment includes, for example, impairment of cognitive functions including attention, orientation, learning disorders, memory (i.e. memory disorders, amnesia, amnesic disorders, transient global amnesia syndrome and age-associated memory impairment) and language function; cognitive impairment as a result of stroke, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Pick disease, Aids-related dementia or other dementia states such as Multiinfarct dementia, alcoholic dementia, hypothyroidism-related dementia, and dementia associated to other degenerative disorders such as cerebellar atrophy and amyotrophic lateral sclerosis; other

acute or sub-acute conditions that may cause cognitive decline such as delirium or depression (pseudodementia states) trauma, head trauma, age related cognitive decline, stroke, neurodegeneration, drug-induced states, neurotoxic agents, mild cognitive impairment, age related cognitive impairment, autism related cognitive impairment, Down's syndrome, cognitive deficit related to psychosis, and post-electroconvulsive treatment related cognitive disorders; and dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism, and tardive dyskinesias.

The therapy of the present invention may also be used as a memory and/or cognition enhancer in healthy humans with no cognitive and/or memory deficit.

In a further aspect therefore, the invention provides a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof for use in therapy.

In another aspect, the invention provides a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof for use in the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M₁ receptor.

In another aspect, the invention provides a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof for use in the treatment of a psychotic disorder. The invention also provides a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof for use in the treatment of cognitive impairment.

In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M₁ receptor.

In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder. The invention also provides the use of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of cognitive impairment.

In another aspect, the invention provides a method of treating a condition which requires agonism of a muscarinic M₁ receptor, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof.

In another aspect, the invention provides a method of treating a psychotic disorder which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof. The invention also provides a method of treating cognitive impairment, which comprises administering to a

mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof.

The compounds of formula (I) and their salts and solvates thereof may also be suitable for combination with other actives, such as typical and atypical antipsychotics, mood stabilisers, antidepressants, anxiolytics, drugs for extrapyramidal side effects and cognitive enhancers to provide improved treatment of psychotic disorders.

The combination therapies of the invention are, for example, administered adjunctively. By adjunctive administration is meant the coterminous or overlapping administration of each of the components in the form of separate pharmaceutical compositions or devices. This regime of therapeutic administration of two or more therapeutic agents is referred to generally by those skilled in the art and herein as adjunctive therapeutic administration; it is also known as add-on therapeutic administration. Any and all treatment regimes in which a patient receives separate but coterminous or overlapping therapeutic administration of the compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof and at least one antipsychotic agent, a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects or a cognitive enhancer are within the scope of the current invention. In one embodiment of adjunctive therapeutic administration as described herein, a patient is typically stabilised on a therapeutic administration of one or more of the components for a period of time and then receives administration of another component. The compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof may be administered as adjunctive therapeutic treatment to patients who are receiving administration of at least one antipsychotic agent, a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects or a cognitive enhancer, but the scope of the invention also includes the adjunctive therapeutic administration of at least one antipsychotic agent, a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects or a cognitive enhancer to patients who are receiving administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof.

The combination therapies of the invention may also be administered simultaneously. By simultaneous administration is meant a treatment regime wherein the individual components are administered together, either in the form of a single pharmaceutical composition or device comprising or containing both components, or as separate compositions or devices, each comprising one of the components, administered simultaneously. Such combinations of the separate individual components for simultaneous combination may be provided in the form of a kit-of-parts.

In a further aspect therefore, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof to a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent. In a further aspect, the invention provides the use of compounds of

formula (I) or a salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent. The invention further provides compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof for use for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of at least one antipsychotic agent.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of at least one antipsychotic agent to a patient receiving therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof. In a further aspect, the invention provides the use of at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof. The invention further provides at least one antipsychotic agent for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof in combination with at least one antipsychotic agent. The invention further provides the use of a combination of compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof and at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of compounds of formula (I) or a salt thereof in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with at least one antipsychotic agent in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides compounds of formula (I) or a salt thereof for use for simultaneous therapeutic administration with at least one antipsychotic agent in the treatment of a psychotic disorder. The invention further provides the use of at least one antipsychotic agent in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with compounds of formula (I) or a salt thereof in the treatment of a psychotic disorder.

In a further aspect, the invention provides a kit-of-parts for use in the treatment of a psychotic disorder comprising a first dosage form comprising compounds of formula (I) or a salt or solvate thereof and one or more further dosage forms each comprising a antipsychotic agent for simultaneous therapeutic administration.

In another aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of a compound of the present invention to a patient receiving therapeutic administration of an active ingredient selected from the group

consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer.

In a further aspect, the invention provides the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer.

The invention also provides the use of a compound of the present invention in adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer.

The invention further provides the use of a compound of the present invention for use for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by adjunctive therapeutic administration of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer to a patient receiving therapeutic administration of a compound of the present invention.

In a further aspect, the invention provides the use of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer in the manufacture of a medicament for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of a compound of the present invention.

The invention also provides the use of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer for adjunctive therapeutic administration for the treatment of a psychotic disorder in a patient receiving therapeutic administration of a compound of the present invention.

In a further aspect, the invention provides a method of treatment of a psychotic disorder by simultaneous therapeutic administration of a compound of the present invention in

combination with an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer.

The invention further provides the use of a combination of a compound of the present invention and an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of a combination of a compound of the present invention and an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer for simultaneous therapeutic administration in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of a compound of the present invention for simultaneous therapeutic administration with an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides a compound of the present invention for use for simultaneous therapeutic administration with an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer in the manufacture of a medicament for simultaneous therapeutic administration with a compound of the present invention in the treatment of a psychotic disorder.

The invention further provides the use of an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer for simultaneous therapeutic administration with a compound of the present invention in the treatment of a psychotic disorder.

A

In a further aspect, the invention provides a kit-of-parts for use in the treatment of a psychotic disorder comprising a first dosage form comprising a compound of the present invention and one or more further dosage forms each comprising an active ingredient selected from the group consisting of: a mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic, a drug for extrapyramidal side effects and a cognitive enhancer for simultaneous therapeutic administration.

Examples of antipsychotic drugs that may be useful in the present invention include, but are not limited to: sodium channel blockers; mixed 5HT/dopamine receptor antagonists; mGluR5 positive modulators; D3 antagonists; 5HT6 antagonists; nicotinic alpha-7 modulators; glycine transporter GlyT1 inhibitors; D2 partial agonist/D3 antagonist/H3 antagonists; AMPA modulators; NK3 antagonists such as osanetant and talnetant; an atypical antipsychotic, for example clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone and amisulpride; butyrophenones, such as haloperidol, pimozide, and droperidol; phenothiazines, such as chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine, trifluoperazine, perphenazine, fluphenazine, thiflupromazine, prochlorperazine, and acetophenazine; thioxanthenes, such as thiothixene and chlorprothixene; thienobenzodiazepines; dibenzodiazepines; benzisoxazoles; dibenzothiazepines; imidazolidinones; benzisothiazolyl-piperazines; triazine such as lamotrigine; dibenzoxazepines, such as loxapine; dihydroindolones, such as molindone; aripiprazole; and derivatives thereof that have antipsychotic activity.

Examples of tradenames and suppliers of selected antipsychotic drugs that may be suitable for use in the present invention are as follows : clozapine (available under the tradename CLOZARIL®, from Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapine (available under the tradename ZYPREXA®, from Lilly ; ziprasidone (available under the tradename GEODON®, from Pfizer); risperidone (available under the tradename RISPERDAL®, from Janssen); quetiapine fumarate (available under the tradename SEROQUEL®, from AstraZeneca); sertindole (available under the tradename SERLECT®); amisulpride (available under the tradename SOLION®, from Sanofi-Synthelabo); haloperidol (available under the tradename HALDOL®, from Ortho-McNeill); haloperidol decanoate (available under the tradename HALDOL decanoate®); haloperidol lactate (available under the tradenames HALDOL® and INTENSOL®); chlorpromazine (available under the tradename THORAZINE®, from SmithKline Beecham (GSK); fluphenazine (available under the tradename PROLIXIN®, from Apothecon, Copley, Schering, Teva, and American Pharmaceutical Partners, Pasadena); fluphenazine decanoate (available under the tradename PROLIXIN decanoate®); fluphenazine enanthate (available under the tradename PROLIXIN®); fluphenazine hydrochloride (available under the tradename PROLIXIN®); thiothixene (available under the tradename NAVANE®, from Pfizer); thiothixene hydrochloride (available under the tradename NAVANE®); trifluoperazine (10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-

8

(trifluoromethyl)phenothiazine dihydrochloride, available under the tradename STELAZINE®, from SmithKline Beckman; perphenazine (available under the tradename TRILAFON®; from Schering); perphenazine and amitriptyline hydrochloride (available under the tradename ETRAFON TRILAFON®); thioridazine (available under the tradename MELLARIL®; from Novartis, Roxane, HiTech, Teva, and Alpharma) ; molindone (available under the tradename MOBAN®, from Endo); molindone hydrochloride (available under the tradename MOBAN®); loxapine (available under the tradename LOXITANE®; from Watson); loxapine hydrochloride (available under the tradename LOXITANE®); and loxapine succinate (available under the tradename LOXITANE®). Furthermore, benperidol (Glanimon®), perazine (Taxilan®) or melperone (Eunerpan®) may be used.

Other suitable antipsychotic drugs include promazine (available under the tradename SPARINE®), triflupromazine (available under the tradename VESPRIN®), chlorprothixene (available under the tradename TARACTAN®), droperidol (available under the tradename INAPSINE®), acetophenazine (available under the tradename TINDAL®), prochlorperazine (available under the tradename COMPAZINE®), methotrimeprazine (available under the tradename NOZINAN®), pipotiazine (available under the tradename PIPOTRIL®), iloperidone, pimozide and flupenthixol.

The antipsychotic drugs listed above by Tradename may also be available from other suppliers under a different Tradename.

In one further aspect of the invention, suitable antipsychotic agents include olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, haloperidol, clozapine, ziprasidone, talnetant and osanetant.

Mood stabilisers which may be used in the therapy of the present invention include lithium, sodium valproate/valproic acid/divalproex, carbamazepine, lamotrigine, gabapentin, topiramate, oxcarbazepine and tiagabine.

Antidepressant drugs which may be used in the therapy of the present invention include serotonin antagonists, CRF-1 antagonists, Cox-2 inhibitor/SSRI dual antagonists; dopamine/noradrenaline/serotonin triple reuptake inhibitors; NK1 antagonists; NK1 and NK2 dual antagonists; NK1/SSRI dual antagonists; NK2 antagonists; serotonin agonists (such as rauwolscine, yohimbine and metoclopramide); serotonin reuptake inhibitors (such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, femoxetine, indalpine, zimeldine, paroxetine and sertraline); dual serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors (such as venlafaxine, reboxetine, duloxetine and milnacipran); Noradrenaline reuptake inhibitors (such as reboxetine); tricyclic antidepressants (such as amitriptyline, clomipramine, imipramine, maprotiline, nortriptyline and trimipramine); monoamine oxidase inhibitors (such as isocarboxazide, moclobemide, phenelzine and

25

tranylcypromine); 5HT3 antagonists (such as example ondansetron and granisetron); and others (such as bupropion, amineptine, radafaxine, mianserin, mirtazapine, nefazodone and trazodone).

Anxiolytics which may be used in the therapy of the present invention include V1b antagonists, 5HT7 antagonists and benzodiazepines such as alprazolam and lorazepam.

Drugs for extrapyramidal side effects which may be used in the therapy of the present invention include anticholinergics (such as benztropine, biperiden, procyclidine and trihexyphenidyl), antihistamines (such as diphenhydramine) and dopaminergics (such as amantadine).

Cognitive enhancers which may be used in the therapy of the present invention include example cholinesterase inhibitors (such as tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine), H3 antagonists and muscarinic M1 agonists (such as cevimeline).

In one embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention, is an atypical antipsychotic, for example clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone or amisulpride.

In one embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention is a typical antipsychotic, for example chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine, fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, trifluoperazine, thiothixine, haloperidol, thiflurpromazine, pimozide, droperidol, chlorprothixene, molindone or loxapine.

In another embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention is a mood stabiliser, for example lithium, sodium valproate/valproic acid/divalproex, carbamazepine, lamotrigine, gabapentin, topiramate, oxcarbazepine or tiagabine.

In another embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention is an antidepressant, for example a serotonin agonist (such as rauwolfscine, yohimbine or metoclopramide); a serotonin reuptake inhibitor (such as citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, femoxetine, indalpine, zimeldine, paroxetine or sertraline); a dual serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor (such as venlafaxine, reboxetine, duloxetine or milnacipran); a noradrenaline reuptake inhibitors (such as reboxetine); a tricyclic antidepressants (such as amitriptyline, clomipramine, imipramine, maprotiline, nortriptyline or trimipramine); a monoamine oxidase inhibitor (such as isocarboxazide, moclobemide, phenelzine or tranylcypromine); or other (such as bupropion, amineptine, radafaxine, mianserin, mirtazapine, nefazodone or trazodone).

36

In another embodiment, the active ingredient for use in combination with a compound of the present invention is an anxiolytic, for example a benzodiazepine such as alprazolam or lorazepam.

For use in medicine, the compounds of the present invention are usually administered as a standard pharmaceutical composition. The present invention therefore provides in a further aspect a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as hereinbefore described or a salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be for use in the treatment of any of the conditions described herein.

The compounds of formula (I) may be administered by any convenient method, for example by oral, parenteral (e.g. intravenous), buccal, sublingual, nasal, rectal or transdermal administration and the pharmaceutical compositions adapted accordingly.

The compounds of formula (I) as hereinbefore described and their salts or solvates which are active when given orally can be formulated as liquids or solids, for example syrups, suspensions or emulsions, tablets, capsules and lozenges.

A liquid formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt or solvate in a suitable liquid carrier(s) for example an aqueous solvent such as water, ethanol or glycerine, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation may also contain a suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent.

A composition in the form of a tablet can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations. Examples of such carriers include magnesium stearate, starch, lactose, sucrose and cellulose.

A composition in the form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatin capsule; alternatively, a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatin capsule.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of the compound or salt or solvate in a sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

Compositions for nasal administration may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations typically comprise a solution or fine suspension of the active substance in a pharmaceutically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in single or multidose quantities in sterile form in a sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively the sealed container may be a unitary dispensing device such as a single dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve which is intended for disposal once the contents of the container have been exhausted. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas such as compressed air or an organic propellant such as a fluorochloro-hydrocarbon. The aerosol dosage forms can also take the form of a pump-atomiser.

Compositions suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles, wherein the active ingredient is formulated with a carrier such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatin and glycerin.

Compositions for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base such as cocoa butter.

Compositions suitable for transdermal administration include ointments, gels and patches. The composition may be in unit dose form such as a tablet, capsule or ampoule.

Each dosage unit for oral administration contains, for example, from 1 to 250 mg (and for parenteral administration contains, for example, from 0.1 to 25 mg) of a compound of the formula (I) or a salt thereof calculated as the free base.

The compounds of the invention will normally be administered in a daily dosage regimen (for an adult patient) of, for example, an oral dose of between 1 mg and 500 mg, such as between 10 mg and 400 mg, e.g. between 10 and 250 mg or an intravenous, subcutaneous, or intramuscular dose of between 0.1 mg and 100 mg, such as between 0.1 mg and 50 mg, e.g. between 1 and 25 mg of the compound of the formula (I) or a salt thereof calculated as the free base, the compound being administered 1 to 4 times per day. Suitably the compounds will be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more.

The antipsychotic agent component or components used in the adjunctive therapy of the present invention may also be administered in their basic or acidic forms as appropriate or, where appropriate, in the form of a salt or other derivative. All solvates and all alternative physical forms of the antipsychotic agent or agents or their salts or derivatives as described herein, including but not limited to alternative crystalline forms, amorphous forms and polymorphs, are also within the scope of this invention. In the case of the antipsychotic agent or agents, the forms and derivatives are, for example, those which are

69

approved for therapeutic administration as monotherapies, including those mentioned above, but all references to antipsychotic agents herein include all salts or other derivatives thereof, and all solvates and alternative physical forms thereof.

For adjunctive therapeutic administration according to the invention, compounds of formula (I) or salts or solvates and the antipsychotic agent or agents or their salts, derivatives or solvates may each be administered in pure form, but each of the components will, for example, be formulated into any suitable pharmaceutically acceptable and effective composition which provides effective levels of the respective component in the body. The choice of the most appropriate pharmaceutical compositions for each component is within the skill of the art, and may be the same form or different forms for each of the components. Suitable formulations include, but are not limited to tablets, capsules, powders, granules, lozenges, suppositories, reconstitutable powders, or liquid preparations such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions.

For simultaneous administration as a combined composition of compounds of formula (I) and the antipsychotic agent or agents according to the invention, compounds of formula (I) or their salts or solvates and the antipsychotic agent or agents and their salts, derivatives or solvates may be administered together in pure form, but the combined components will, for example, be formulated into any suitable pharmaceutically acceptable and effective composition which provides effective levels of each of the components in the body. The choice of the most appropriate pharmaceutical compositions for the combined components is within the skill of the art. Suitable formulations include, but are not limited to tablets, sub-lingual tablets, buccal compositions, capsules, powders, granules, lozenges, suppositories, reconstitutable powders, or liquid preparations such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions.

In order to obtain consistency of adjunctive administration, the compositions of each of the components, or of the combination of the components is, for example, in the form of a unit dose.

The term "treatment" includes prophylaxis, where this is appropriate for the relevant condition(s).

Biological Test Methods

FLIPR experiments on M₁ receptor to determine agonist/antagonist potency

Compounds of the invention were characterized in a functional assay to determine their ability to activate the intracellular calcium pathway in CHO cells with stable expression of human muscarinic receptors using FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader) technology. Briefly, CHO-M1 cells were plated (20,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. Media was removed and 30uL loading buffer containing FLIPR

61

Calcium 3 dye (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA) was added according to manufacturer's instructions. After incubation at 37 degrees for 45-60 minutes, 10uL of the assay buffer containing test compounds was added to each well on FLIPR instrument. Calcium response was monitored to determine agonism. Plates were then incubated for another 10-15 minutes before 10uL of assay buffer containing acetylcholine was added as the agonist challenge. Calcium response was then monitored again to determine compound's antagonism to acetylcholine. Concentration-response curves of both agonism and antagonism on M1 receptors were performed for each compound. Results were imported into ActivityBase data analysis suite (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC₅₀/pIC₅₀ were calculated.

FLIPR experiments on M₁ receptor to determine agonist intrinsic activity

To determine the intrinsic activities of M1 agonist compounds, compounds of the invention were characterized in FLIPR experiments on U2OS cells with transient expression of human muscarinic M1 receptors. Briefly, U2OS cells were transduced with M1 BacMam virus (#) in 2x10⁵/mL cell suspension with 0.1% virus/cell ratio (v/v). The virus to cell ratio was determined in separate experiments by functional titration to be most appropriate to measure intrinsic activities of partial agonists. After mixing with virus in suspension, cells were then plated (10,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. FLIPR experiment was then carried out next day using the same protocol as described above for CHO-M1 cells. Results were imported into ActivityBase data analysis suite where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC₅₀ values were calculated. The intrinsic activities of agonist compounds were calculated as percentage of maximum FLIPR response induced by acetylcholine added as control on the same compound plates, and converted to a fraction between 0 and 1.

#: Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z and Romanos, M A. (2004) Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109

The exemplified compounds have a pEC₅₀ value of > 6.0 at the muscarinic M₁ receptor, and intrinsic activity > 0.5.

FLIPR experiments on M₂₋₅ receptor to determine receptor subtype selectivity

To determine selectivity of compounds of the invention against other muscarinic receptor subtypes, compounds were characterized in FLIPR experiments in CHO cells with stable expression of human muscarinic receptors, M2, M3, M4 or M5. In the case of M2 and M4 receptors, chimeric G-protein Gq15 was also co-expressed to couple receptors to the calcium signaling pathway. Briefly, cells were plated (20,000/well) and allowed to grow overnight at 37 degrees. FLIPR experiment was then carried out next day using the same

protocol as described above for CHO-M1 cells. Results were Imported into ActivityBase data analysis suite where the curves were analysed by non-linear curve fitting and the resulting pEC50/pIC50 values were calculated.

The exemplified compounds are selective for the M1 receptor over M2, M3, M4 and M5 receptors, with typical selectivity (ratio of pEC50's) of ≥ 10 -fold, and in certain cases ≥ 100 -fold.

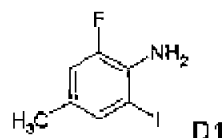
The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

MDAP refers to mass-directed automated purification using reverse phase chromatography on C₁₈ stationary phase eluted with acetonitrile/water/0.1% formic acid.

SCX refers to a sulfonic acid ion exchange resin supplied by Varian.

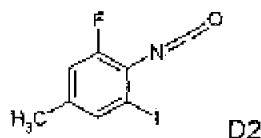
All reactions were either done under argon or can be done under argon, unless stated otherwise (for example hydrogenation reactions).

Description 1. 2-Fluoro-6-iodo-4-methylaniline (D1)



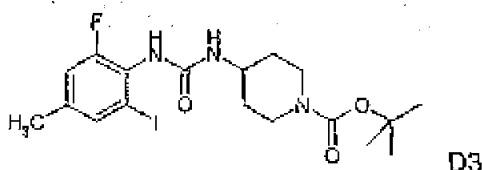
A solution of 2-fluoro-4-methylaniline (1.0 g, 8 mmol) (bought from Avocado, Lancaster or Aldrich) in glacial acetic acid (10 ml) was treated with sodium acetate trihydrate (2.2 g, 16 mmol) then iodine monochloride (1.3 g). After 30min at room temperature aqueous sodium bicarbonate / sodium sulfite and diethyl ether were added, and the organic phase was dried (MgSO₄), evaporated and chromatographed on silica eluting with 0 to 30% ethyl acetate in hexane to give the title compound, 370 mg.

Description 2. 1-Fluoro-3-iodo-2-isocyanato-5-methylbenzene (D2)



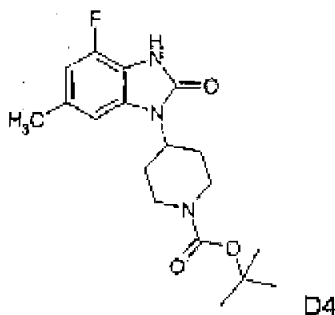
A mixture of 2-fluoro-6-iodo-4-methylaniline (D1) (370 mg, 1.5 mmol), triphosgene (150 mg, 0.05mmol), and dioxan (3 ml) was heated at reflux for 1h 15min then cooled and evaporated to give the crude title compound.

Description 3. 1,1-Dimethylethyl 4-(((2-fluoro-6-iodo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-piperidinecarboxylate (D3)



A mixture of the crude 1-fluoro-3-iodo-2-isocyanato-5-methylbenzene from description D2, 4-amino-1-N-Boc piperidine (200 mg, 1mmol), and dichloromethane (3 ml) was stirred at room temperature for 1h then directly purified by chromatography on silica gel eluting with 0 to 10% methanol in dichloromethane. Further purification by MDAP (mass-directed auto-purification) gave the title compound 300 mg.

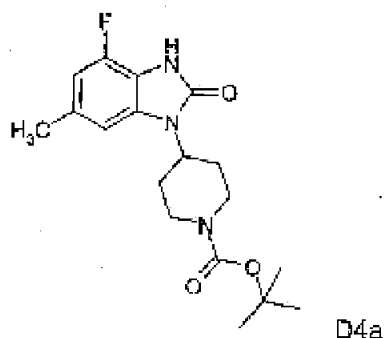
Description 4. 1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluoro-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D4)



Under an argon atmosphere, a mixture of 1,4-dioxane (3 ml), palladium 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloride (10% mol, 0.0623 mmol, ~ x50 mg), Na^tBuO (2 eq., 1.26 mmol, 121 mg), were sonicated for 10 minutes at room temperature and 1,1-dimethylethyl 4-(((2-fluoro-6-iodo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-piperidine-carboxylate (D3) (1 eq., 0.623 mmol, 300 mg) was added at room temperature and the mixture was refluxed at 80 °C for one overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, poured onto NH₄Cl (saturated solution) and the aqueous solution obtained was extracted with ethyl acetate repeatedly; the organics were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude compound (250 mg) that was purified by MDAP to yield the title compound, 30mg, 11%.

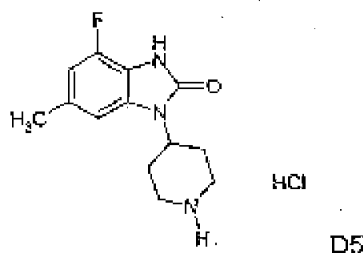
¹H NMR δ(DMSO, 400 MHz): 1.44 (9H, s), 1.68 (2H, d broad), 2.20 (2H, dddd), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, s broad), 4.05 (2H, m broad), 4.30 (1H, m broad), 6.72 (1H, d), 6.90 (1H, s), 11.3 (1H, s broad).

Description 4a. Scale-up procedure 1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluoro-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D4a)



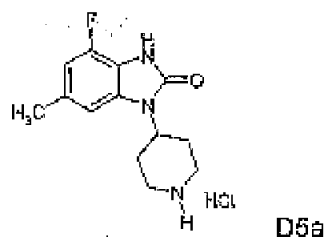
Under an argon atmosphere, bis (3, 5, 3', 5'- dimethoxy-dibenzylideneacetone) palladium (0) (6% mol, 1.1 mmol, 0.9 g), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (6% mol, 0.61 g), Na^tBuO (2 eq., 36 mmol, ~3.5 g), were all dissolved in 1,4-dioxane (40 ml) and the system was purged through with argon. The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes and 1,1-dimethylethyl 4-(((2-bromo-6-fluoro-4-methylphenyl)amino)-carbonyl)amino)-1-piperidinecarboxylate (D32) (7.7 g, 17.9 mmol) was added at room temperature and the mixture was heated to 80 °C for 1.5 hours and then to 100 °C for extra 2 hours; the mixture was then cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and the organic phase obtained was washed with water and brine. Organics were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated to afford the crude product that was purified by chromatography (ethyl acetate-n-hexane) to afford the title compound, 4.3 g, 70%, pale-grey solid, M⁺ - H = 348.

Description 5. 4-Fluoro-6-methyl-1-(4-piperidiny)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D5).



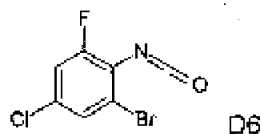
1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluoro-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate D4 (0.072 mmol, 25 mg) was dissolved in dichloromethane (5 ml) and was treated with HCl (3 ml of a 4M solution in 1,4-dioxane) at room temperature; the mixture was stirred at room temperature for two hours. Solvent was evaporated to afford the title compound, mono hydrochloride salt, M⁺ + H = 250.

Description 5a. Scale-up procedure. 4-Fluoro-6-methyl-1-(4-piperidiny1)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D5a)



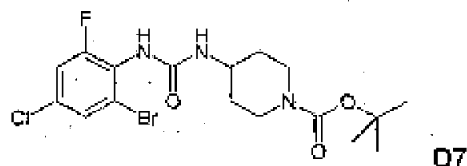
1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluoro-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (~12.3 mmol, 4.3 g) (D4a) was dissolved in dichloromethane/methanol (50 ml/20ml) and was treated with HCl (10 eq., 0.123 mol, ~30 ml of a 4M solution in 1,4-dioxane) at room temperature; the mixture was stirred at room temperature for one overnight. Solvent was evaporated and the solid obtained was triturated with diethyl ether to afford the title compound (3.5g, about 12.3 mmol brown solid) as the mono hydrochloride salt, $M^+ + H = 250$.

Description 6. 1-Bromo-5-chloro-3-fluoro-2-isocyanatobenzene (D6).



2-Bromo-4-chloro-6-fluoroaniline (5 mmol, 1.125g), bis(trichloromethyl) carbonate (1.7 mmol, 0.50 g) and 1,4-dioxane (10 ml) were mixed together and the mixture was heated to 100 °C for 15 minutes; the mixture was then cooled to room temperature and it was filtered. The filtrate was concentrated to afford a mixture of products (2.2 g) containing the title compound, $M^+ + MeO = 283$ (LC-MS run in methanol).

Description 7. 1,1-Dimethylethyl 4-([(2-bromo-4-chloro-6-fluorophenyl)amino]-carbonyl)amino)-1-piperidinecarboxylate (D7).

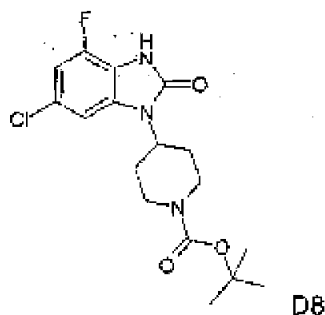


1-Bromo-5-chloro-3-fluoro-2-isocyanatobenzene (D6) (4.4 mmol, 1.1 g) and 1,1-dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (1 eq., 4.4 mmol, 0.88 g) were mixed together. Dichloromethane (5 ml) was added to the mixture at room temperature for 1

hour, THF (5ul) was added at room temperature for one hour. Solvent was subsequently evaporated and the crude obtained was purified by chromatography to afford the title compound, 0.6 g, 30%.

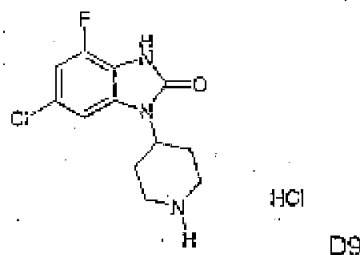
¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz) 1.26 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.77 (2H, dd), 2.86 (2H, s broad), 3.60 (1H, m), 4.03 (2H, d), 6.48 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 7.78 (1H, s).

Description 8. 1,1-Dimethylethyl 4-(6-chloro-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D8).



Under an argon atmosphere, 1,1-dimethylethyl 4-(((2-bromo-4-chloro-6-fluorophenyl)amino)carbonyl)amino-1-piperidinecarboxylate (D7) (1.09 mmol, 0.493 g), 1,4-dioxane (4.4 ml), Pd₂dba₃ (0.05 eq., 0.054 mmol, 50 mg), BINAP (0.055 eq., 0.059 mmol, 37 mg), Na^tBuO (1.5 eq., 1.63 mmol, 157 mg) were mixed together and heated to 80 °C under argon for 4 days. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with water and the aqueous solution obtained was extracted with ethyl acetate. The solvent was evaporated and the crude was purified by MDAP. Fractions were collected and the solvent evaporated to yield the title compound, 15 mg, 3%, M⁺ - H = 368.

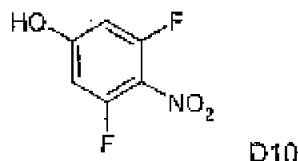
Description 9. 6-Chloro-4-fluoro-1-(4-piperidiny)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D9).



1,1-Dimethylethyl 4-(6-chloro-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D8) (0.203 mmol, 75 mg) and HCl (233 microlitres of a 4M

solution in 1,4-dioxane) were mixed together and stirred at room temperature for two hours. Solvent was evaporated to afford the title compound, mono hydrochloride salt, complete conversion, $M^+ + H = 270$.

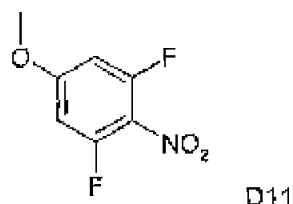
Description 10. 4-Nitro-3,5-difluorophenol (D10).



A solution of 3,5-difluorophenol (1.3 g, 10 mmol) in dichloromethane (50 ml) at 0°C was treated with nitric acid (70%, 0.7 ml, 10 mmol). The cooling bath was removed and after 30 min at room temperature the solution washed with water then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The product was purified by silica gel chromatography eluting with 20 to 50% ethyl acetate in hexane to yield the title compound, 440 mg.

^1H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 6.7 (2H, d), and 11.8 (1H, bs).

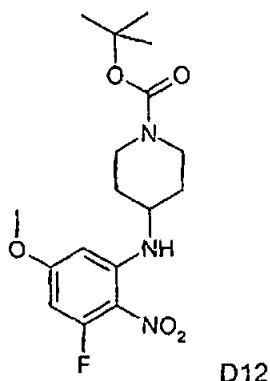
Description 11. 4-Nitro-3,5-difluoroanisole (D11).



A mixture of 4-nitro-3,5-difluorophenol (D10) (440 mg, 2.5 mmol), potassium carbonate (600 mg, 4.6 mmol), iodomethane (1 ml), and dimethylformamide (5 ml) stirred overnight at room temperature then ethyl acetate and water added and the solution washed with water then dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to yield the title compound, pale brown oil, 370 mg.

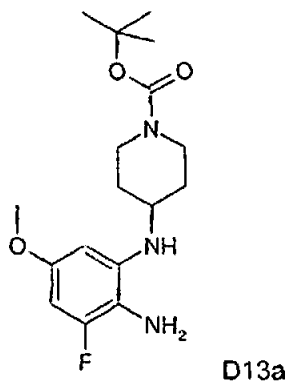
^1H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 3.9 (3H, s) and 7.1 (2H, d).

Description 12. 1,1-Dimethylethyl 4-[(2-nitro-3-fluoro-5-methoxyphenyl)amino]-piperidinecarboxylate (D12).



4-Nitro-3,5-difluoroanisole (D11) (370 mg, 2 mmol) was dissolved in dry dimethylformamide (3 ml) and diisopropylethylamine (0.4 ml), and 1,1-dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (400 mg, 2 mmol) were added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 18h, then cooled to room temperature and water and ethyl acetate added. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and evaporated, and the residue crystallised from diethyl ether to afford the title compound, 380 mg. $M^+ - H = 368$.

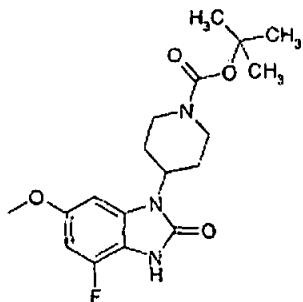
Description 13a. 1,1-Dimethylethyl 4-[(2-amino-3-fluoro-5-methoxyphenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D13a).



1,1-Dimethylethyl 4-[(2-nitro-3-fluoro-5-methoxyphenyl)amino]-piperidine-carboxylate (D12) (380 mg, 1 mmol) was dissolved in ethanol (10 ml) and Raney nickel (50% aqueous suspension, 1ml) was added at room temperature; the mixture was heated to 40°C and hydrazine monohydrate (0.5 ml) was added over dropwise. After 30 min more, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite and the solvent evaporated. The product was purified by silica gel chromatography eluting with 20 to 50% ethyl acetate in hexane to yield the title compound, 250 mg. $M^+ - H = 340$.

69

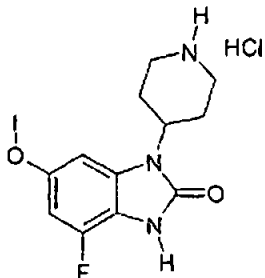
Description 13b. 1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluoro-6-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D13b)



D13b

A mixture of 1,1-dimethylethyl 4-[(2-amino-3-fluoro-5-methoxyphenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D13a) (230 mg, 0.7 mmol), carbonyl diimidazole (150mg, 1.0 mmol), and tetrahydrofuran (6ml) was heated 1h at 50°C then partitioned between dichloromethane and water. The organic layer was purified by chromatography on silicagel eluting with 0 to 10% methanol in dichloromethane containing 0.2M ammonia to give the title compound as white crystals, 47%, 120mg, $M^+ - H = 364$.

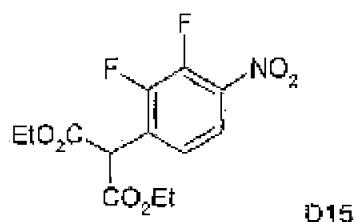
Description 14. 4-Fluoro-6-methoxy-1-(4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D14).



D14

1,1-Dimethylethyl 4-(4-fluoro-6-methoxy)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D13b) (120 mg, 0.33 mmol) was dissolved in methanol (2 ml) and dichloromethane (1 ml) was treated with HCl (4M in 1,4-dioxane, 1 ml) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 4h. then evaporated to give the title compound, 100 mg. $M^+ - H = 266$.

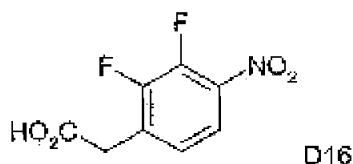
Description 15. Diethyl 2-(2,3-difluoro-4-nitrophenyl)malonate (D15).



To diethyl malonate (5.1g, 32 mmol) in N-methylpyrrolidone (50ml) at 0°C were added sodium hydride (1.6g x 80% in oil) then 2,3,4-trifluoronitrobenzene (5.4g, 31 mmol) in more N-methylpyrrolidone (10ml) at 20°C. After 2h at room temperature the reaction was poured into aqueous ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. Drying (MgSO₄), evaporation, and chromatography of a 10% sample of the product (20g silica with 0-25% ethyl acetate in hexane) gave 0.5g of a 1:1 mixture of the title compound and diethyl 2-(2,3-difluoro-6-nitrophenyl)malonate which was used directly in D16.

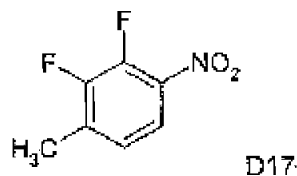
¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 1.2 (6H, m), 4.2 (4H, m), 5.45 and 5.6 (1H, 2 s), 7.5 and 7.8 (1H, 2 m), 8.1 (1H, m).

Description 16. 2,3-Difluoro-4-nitrophenylacetic acid (D16).



The mixture of diethyl 2-(2,3-difluoro-4-nitrophenyl)malonate and diethyl 2-(2,3-difluoro-6-nitrophenyl)malonate from D15 (0.5g) was heated with 11M hydrochloric acid (5ml) at reflux overnight then evaporated to give 320mg of the title compound (pale yellow solid) as a 1:1 mixture with 2,3-difluoro-6-nitrophenylacetic acid, *M*⁺ - CO₂H = 172.

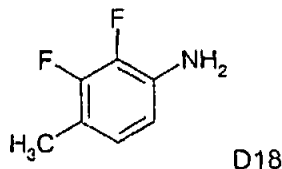
Description 17. 2,3-Difluoro-4-nitrotoluene (D17)



The mixture of 2,3-difluoro-4-nitrophenylacetic acid and 2,3-difluoro-6-nitrophenylacetic acid from D16 (13.5g) was dissolved in dimethylformamide (100ml) and potassium carbonate (8.5g) added. After stirring at 50°C for 30min the cooled solution was partitioned between aqueous hydrochloric acid and hexane. Drying (MgSO₄), evaporation, and chromatography (0-5% ethyl acetate in hexane, 70g silica column) gave 3.2g of a 3:1 mixture of the title compound and 2,3-difluoro-6-nitrotoluene.

¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 2.4 and 2.5 (3H, m), 7.3 and 7.6 (1H, 2 m), 7.9 (1H, m).

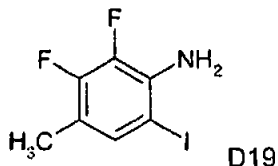
Description 18. 2,3-difluoro-4-methylaniline (D18).



The mixture of 2,3-difluoro-4-aminotoluene and 2,3-difluoro-6-nitrotoluene from D17 (3.2g, 18 mmol) was dissolved in ethanol (50ml) and Raney nickel (5ml x 50% aqueous suspension) added. The mixture was heated to 40°C and hydrazine hydrate (3.7ml, 74 mmol) added in portions over 30min. After 1h more at 40°C the mixture was cooled, filtered, and evaporated, and the residue partitioned between dichloromethane and water at pH9. Drying (MgSO₄), evaporation, and chromatography (0-25% ethyl acetate in hexane) gave 240mg of the title compound.

¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 2.5 (3H, m), 5.2 (2H, bs), 6.4 (1H, m), 6.7 (1H, m).

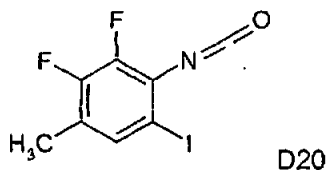
Description 19. 2,3-Difluoro-6-iodo-4-methylaniline (D19).



A solution of 2,3-difluoro-4-methylaniline (D19) (240mg, 1.7 mmol) in glacial acetic acid (2ml) was treated with sodium acetate trihydrate (440mg, 3.2 mmol) then iodine monochloride (300mg, 1.8 mmol). After 30min at room temperature aqueous sodium bicarbonate / sodium sulfite and diethyl ether were added, and the organic phase was dried (MgSO₄) and evaporated to give the title compound, dark red gum (72%), 330mg.

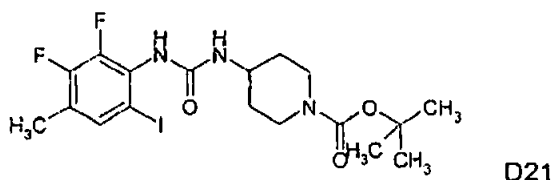
¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz): 2.1 (3H, s), 5.2 (2H, bs), 7.3 (1H, d).

Description 20. 2,3-Difluoro-6-iodo-4-methylphenyl isocyanate (D20).



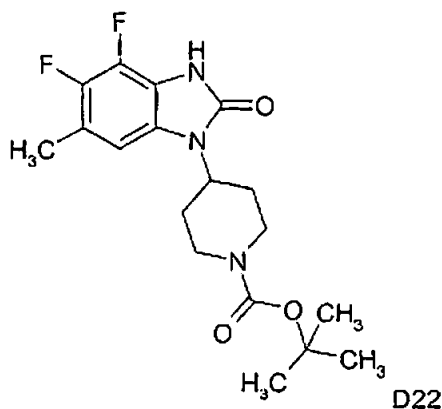
A mixture of 2,3-difluoro-6-iodo-4-methylaniline D19 (330mg, 1.2 mmol), triphosgene (150mg, 0.5 mmol), and dioxan (5ml) was heated at 100°C for 15min then cooled and evaporated to give the crude title compound used directly in the next step.

Description 21. 1,1-Dimethylethyl 4-(((2,3-difluoro-6-iodo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-piperidinecarboxylate (D21).



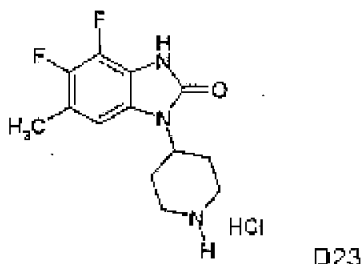
A mixture of the crude 2,3-difluoro-6-iodo-4-methylphenyl isocyanate from D20, 4-amino-1-N-Boc piperidine (480mg), and dichloromethane (5ml) was stirred at room temperature for 18h then evaporated and directly purified by chromatography on silica gel 20g eluting with 10-50% ethyl acetate in hexane to give the title compound, 300mg. $M^+ - H = 494$.

Description 22. 1,1-Dimethylethyl 4-(4,5-difluoro-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D22).



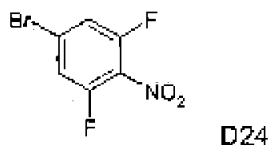
1,1-dimethylethyl 4-(((2,3-difluoro-6-iodo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-piperidine-carboxylate D21 was dissolved in 1ml dioxan. Under an argon atmosphere, a mixture of 1,4-dioxane (3 ml), Pd_2dba_3 (35 mg, 0.4 mmol), Na^tBuO (120 mg, 1.20 mmol), and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (21mg, 0.4 mmol) was stirred for 10 minutes at room temperature and then 1,1-dimethylethyl 4-(((2,3-difluoro-6-iodo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)amino)-1-piperidine-carboxylate D21 (300 mg) was added and the mixture heated at 80 °C for 2h. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with NH_4Cl (saturated solution) and extracted with ethyl acetate, Drying ($MgSO_4$), evaporation, and crystallisation from diethyl ether gave 150mg of the title compound. $M^+ - H = 366$.

Description 23. 4,5-Difluoro-6-methyl-1-(4-piperidiny)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D23).



1,1-Dimethylethyl 4-(4,5-difluoro-6-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate D22 (150mg, 0.4 mmol) was dissolved in dichloromethane (5ml) and treated with HCl in 1,4-dioxane (1 ml x 4M) at room temperature for 4h. Solvent was then evaporated to afford the title compound, 120mg. $M^+ + H = 268$.

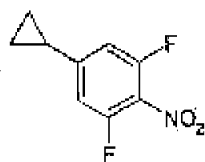
Description 24. 5-Bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (D24)



To a suspension of sodium perborate tetrahydrate (1.78 mmol, 0.27 g) in 10 ml of acetic acid stirred at 65°C was added a solution of (4-bromo-2,6-difluorophenyl)amine (1.78 mmol, 0.42 g, 1 eq.) in 5 ml of acetic acid over one hour dropwise. The reaction was heated at 65°C over 3 days. Sodium perborate tetrahydrate (2 eq., 3.56 mmol, 0.54 g) was added again. After 3 hours, sodium perborate tetrahydrate (1eq., 1.78 mmol, 0.27 g) was added again. Additional sodium perborate tetrahydrate (3eq., 5.34 mmol, 0.81 g) was again added. The reaction was then left overnight at 70°C under reflux and under argon. The solution was then cooled to room temperature and poured onto ice and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organics were washed with water and brine. The organics were dried over $MgSO_4$, filtered and the organic solvent was removed under reduced pressure to afford the crude product which was purified by silica chromatography (ethyl acetate-4% n-hexane 96%) to afford the title compound, 0.29 g, 68%.

^1H NMR δ (d^6 DMSO, 400MHz): 7.964 (2H, d).

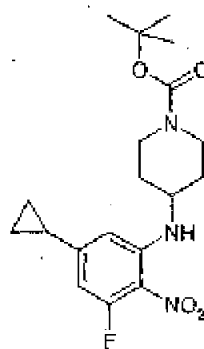
Description 25. 5-Cyclopropyl-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (D25)



5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (D24, 560 mg, 2.35 mmol), cyclopropylboronic acid (1 eq., 2.35 mmol, 0.2 g), K_3PO_4 (3 eq., 7.1 mmol, 1.50 g), NaBr (1 eq., 2.35 mmol, 0.24 g) and $Pd(PPh_3)_4$ (280 mg) were added to 3 ml of dry toluene and the mixture was heated by microwave at 160°C for 40 minutes. The mixture was then poured onto water (10 ml) and extracted with ethyl acetate (3x20ml). The combined organics were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was evaporated to afford 660 mg of brown crude product which was purified by silica gel chromatography (5-20% diethyl ether-40-60° petroleum ether) to afford the title compound as a yellow oil, 300 mg, 64%.

^1H NMR δ (d^6 DMSO, 400MHz): 1.37 (2H, m), 1.60 (2H, m), 2.55 (1H, m), 7.71 (2H, d).

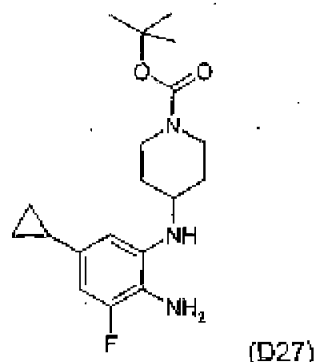
Description 26. 1,1-Dimethylethyl 4-[(5-cyclopropyl-3-fluoro-2-nitrophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D26)



D26

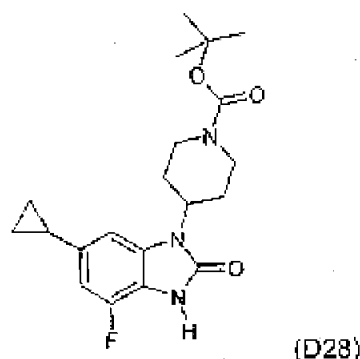
To a solution of 1,1-dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (1 eq., 1.51 mmol, 302 mg) in dry dimethylformamide (10 ml), diisopropylethylamine (1eq., 1.51 mmol, 0.26 ml) and 5-cyclopropyl-1,3-difluoro-2-nitrobenzene (D25, 1 eq., 1.51 mmol, 300 mg) were added at room temperature and the mixture was stirred under argon at 120°C overnight. The crude mixture was then cooled to room temperature and poured onto water (10 ml). The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3x100 ml) and the organics were combined and washed with water and brine alternately (5x100 ml), dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was evaporated to afford the crude compound which was purified by chromatography (30% ethyl acetate-n-hexane 60%) to yield the title compound; 300 g, 0.79 mmol, 52%, $M^+ - H = 378$.

Description 27. 1,1-Dimethylethyl 4-[(2-amino-5-cyclopropyl-3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D27)



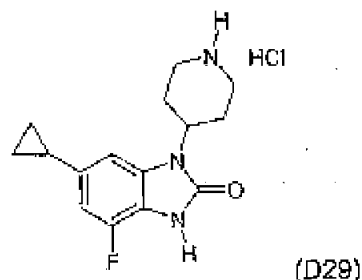
1,1-Dimethylethyl 4-[(5-cyclopropyl-3-fluoro-2-nitrophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D26, 0.8 mmol, 300 mg) was dissolved in MeOH (15 ml) and it was reduced by THALIS H-CUBE apparatus (bought from Asynt) using a palladium cartridge. The process yielded 280 mgs of the title compound, complete conversion, $M^+ - \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 = 250$.

Description 28. 1,1-Dimethylethyl 4-(6-cyclopropyl-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D28)



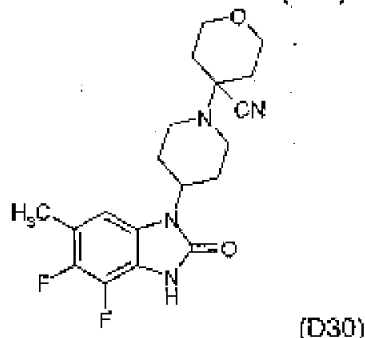
1,1-Dimethylethyl 4-[(2-amino-5-cyclopropyl-3-fluorophenyl)amino]-1-piperidinecarboxylate (D27, 0.80 mmol, 280 mg) was dissolved in 4 ml of tetrahydrofuran and CDI (1,1'-(oxomethanediyl)bis-1H-imidazole) (2.5 eq., 2.0 mmol, 0.33g) at room temperature and the mixture was stirred at 50°C for one overnight under argon. Extra CDI (1 eq., 0.13g, 0.80 mmol) was added and the mixture was refluxed for two extra hours. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was evaporated to afford the crude compound which was purified by chromatography (ethyl acetate (50) -n-hexane (50)) to yield the title compound, 102 mg, 36%, $M^+ - \text{H} = 374$.

Description 29. 6-Cyclopropyl-4-fluoro-1-(4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D29)



1,1-Dimethylethyl 4-(6-cyclopropyl-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinecarboxylate (D28, 0.28 mmol, 107 mg) was dissolved in 1 ml of dichloromethane and treated with HCl (1 ml of a 4M solution in 1,4-dioxane) at room temperature and the mixture stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was evaporated to afford the title compound, 100mg, 0.32 mmol, complete conversion, $M^+ + H = 276$.

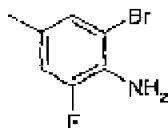
Description 30. 4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(4-cyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (D30)



4,5-Difluoro-6-methyl-1-(4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D23, 90mg, 0.3 mmol) was converted to its free base using SCX, and this was then mixed with tetrahydro-4H-pyran-4-one (100mg, 1.2 mmol), acetone cyanohydrin (100mg, 1.2 mmol), magnesium sulfate (0.33g) and dimethylacetamide (1ml). The mixture was stirred under a slow stream of argon at 60°C overnight, then partitioned between water and dichloromethane. Drying and evaporation gave the crystalline title compound from diethyl ether, 70mg.

^1H NMR δ (DMSO, 400MHz): 1.6-1.8 (4H, m), 2.1 – 2.4 (8H, m), 2.3 (3H, d), 3.2-3.5 (4H, m), 3.9 (1H, d), 4.2 (1H, m), 7.0 (1H, m).

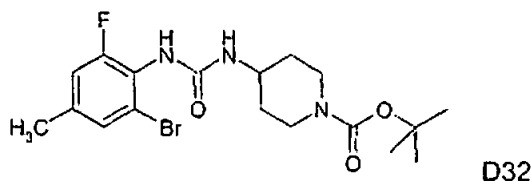
Description 31. 2-Bromo-6-fluoro-4-methylaniline (D31)



A stirred solution of 4-methyl-2-fluoroaniline (15g, 0.12 mol) in acetic acid (120ml) at 15°C under argon was treated portionwise over 20 minutes with solid N-bromosuccinimide (24g, 0.135 mol), then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hr. The reaction mixture was treated with water (500ml) and extracted with ethyl acetate (2 x 300ml). The combined extract was washed with water (2 x 500ml), then excess 10% Na₂CO₃ solution (400ml). The ethyl acetate solution was dried (Na₂SO₄) and concentrated under vacuum to leave the title compound as a dark red oil (24.0g, 98%).

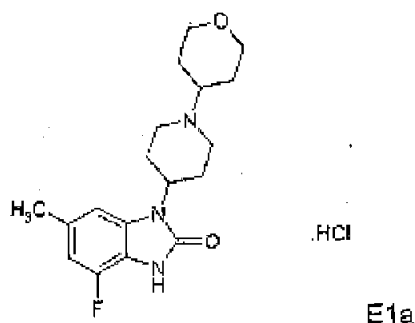
¹H NMR δ (CDCl₃, 400MHz): 2.22 (3H, s), 3.95 (2H, br s), 6.78 (1H, d), 7.02 (1H, s).

Description 32. 1,1-Dimethylethyl 4-(((2-bromo-6-fluoro-4-methylphenyl)-amino)carbonyl)amino)-1-piperidinecarboxylate (D32)



2-Bromo-6-fluoro-4-methylaniline (5.2g, 25.5 mmol) (D31) was dissolved in 1,4-dioxane (40 ml) and bis(trichloromethyl) carbonate (9.3 mmol, ~2.7 g) was added at room temperature and the mixture was heated to 60 °C for 15 minutes and it was then brought up to 100 °C for a further 15 minutes. The mixture was then cooled to room temperature, filtered and the solvent was thoroughly evaporated; the crude was redissolved in dichloromethane (40 ml) and 1,1-dimethylethyl 4-amino-1-piperidinecarboxylate (2 eq., 51 mmol, ~10.2 g) was added at room temperature very slowly. The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours, the solvent was then evaporated totally and the crude material was then left under vacuum for 10 minutes; dichloromethane was added again and the mixture obtained was filtered to afford the solid that is the first batch (5.2 g) of the desired product; the solvent was evaporated from the organic filtrate and the mixture obtained was re-dissolved into dichloromethane and filtered again to afford the second batch (1 g) of the desired product; the solvent was evaporated from the organic filtrate and the mixture obtained was re-dissolved into diethyl ether, filtered again, washed with methanol then with diethyl ether to afford the third batch (1.5g) of the desired product. The three batches were combined to afford 7.7 g of the title compound, 70%, M⁺ + H = 432.

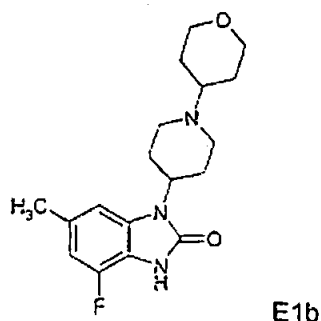
Example 1a. 4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (E1a).



4-Fluoro-6-methyl-1-(4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D5) (0.072 mmol, 21 mg) was dissolved in dichloromethane (2 ml) and triethylamine (3eq., 0.216 mmol, 30 microlitres), tetrahydro-4H-pyran-4-one (7 eq., 0.5 mmol, 47 microlitres) were added and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes; sodium triacetoxyborohydride (7 eq., 0.5 mmol, 106 mg) was added at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for one overnight. Reaction mixture was quenched with NaHCO_3 (saturated solution) and diluted with dichloromethane; the two phases were separated and the organic solvent was evaporated to afford the crude product. The crude obtained was dissolved in 1,2-dichloroethane (3 ml) and triethylamine (3eq., 0.216 mmol, 30 microlitres), tetrahydro-4H-pyran-4-one (7 eq., 0.5 mmol, 47 microlitres) were added again and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes; sodium triacetoxyborohydride (7 eq., 0.5 mmol, 106 mg) was subsequently added at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 3 extra hours. Reaction mixture was quenched with NaHCO_3 (saturated solution) and diluted with dichloromethane; the two phases were separated and the organic solvent was evaporated to afford the crude product that was purified by chromatography (methanol- NH_3 -dichloromethane) to afford 4-fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one, 10 mg, 42%, $M^+ + H^+ = 334$, which was converted to the HCl salt using 1M HCl in diethyl ether.

^1H NMR δ (DMSO, 400 MHz, HCl salt) 1.74 (2H, m), 1.91 (2H, d), 2.03 (2H, d), 2.34 (3H, s), 2.80 (2H, q), 3.17 (3H, m), 3.34 (2H, m), 4.00 (2H, dd), 4.56 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.31 (1H, s), 10.5 (1H, s broad), 11.35 (1H, s broad); remaining ^1H signals not discernible in spectrum

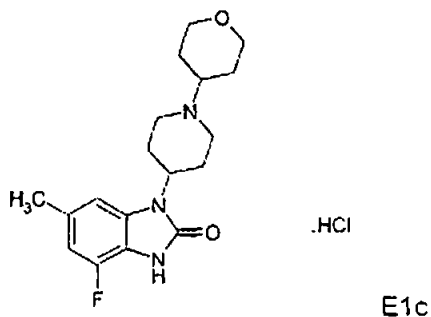
Example 1b. Scale-up procedure using alternative process. 4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one free base (E1b)



4-Fluoro-6-methyl-1-(4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one (12.5 mmol, 3.6g) (D5a) was dissolved in dichloromethane (50 ml), diisopropylethylamine (3eq., 37.6 mmol, ~6.4 ml), and tetrahydro-4*H*-pyran-4-one (4 eq., 50 mmol, ~5 g) were added in that order at room temperature; sodium triacetoxyborohydride (3 eq., 37.6 mmol, ~8 g) was added at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for one overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (100 ml) and quenched with NaHCO₃ (saturated aqueous solution); methanol was added to dissolve the solid which developed in the organic layer; the two phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x); the combined organics were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was evaporated to afford 3.8 g, 92%. The material was triturated with diethyl ether and filtered to afford 3.6 g title compound. This was dissolved in MeOH/DCM and 2 eq of HCl (1M in Et₂O) were added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, solvent was evaporated and the solid was triturated with Et₂O to afford another batch, 3.8g, pale grey solid.

¹H NMR δ(DMSO, 600 MHz, free base) 1.45 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.25(4H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (1H, m), 3.01 (2H, m), 3.33 (2H, t), 3.88 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.65 (1H, d), 6.88 (1H, s), and 11.3 (1H, bs).

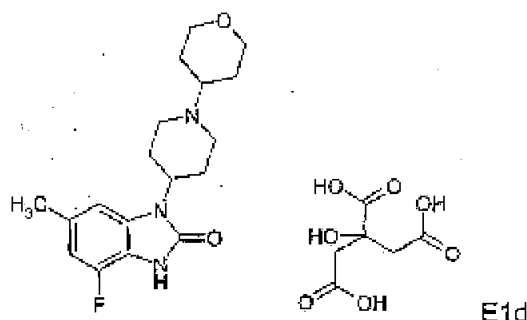
Example 1c. Scale-up procedure. 4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E1c)



4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one free base (102.73 mmol, 34.25g, 1wt) was suspended in methanol (10 vol, 342 ml). HCl 1M in diethyl ether (154ml, 1.5 eq.) was added dropwise in 20 min. The slurry was magnetically stirred at ambient temp. for 3 hours. The solvents were evaporated and the solid triturated in diethyl ether (14.5 vol., 500ml) for 20 min. Diethyl ether was decanted and the white solid was dried under high vacuum at 40°C overnight. Residual MeOH (7% w/w by NMR) was found. The solid was dried under high vacuum overnight at 40°C. The solid was triturated in diethyl ether (14.5 vol, 500ml), filtered, and dried again in the oven at 40°C/high vacuum for 4 hours, then at 60°C overnight then at 80°C for two hours. 36.1g, 95%.

¹H NMR δ (DMSO, 600 MHz, hydrochloride) 1.69 (2H, m), 1.89 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.67 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.52 (1H, m), 6.75 (1H, d), 7.15 (1H, bs), 9.95 (1H, m), and 11.36 (1H, s).

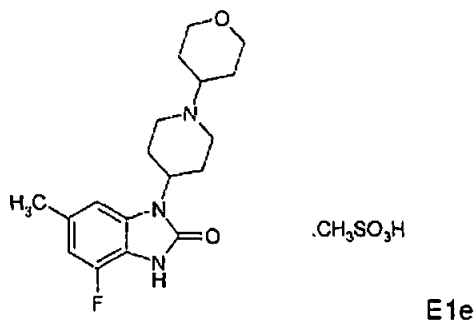
Example 1d. 4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one monocation (E1d).



4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one free base (1.499 mmol, 500mg, 1wt) was weighed into a 250ml round bottomed flask, citric acid (1eq, 1.499 mmol, 288 mg.) was added. Acetonitrile (95 vol, 47.5ml) was added and a white slurry obtained, dissolution was not achieved with heating using a hot air gun. The slurry was magnetically stirred at 35°C for four days under nitrogen. The solid was cooled and isolated by vacuum filtration and washed with acetonitrile (10 vol, 5ml). The solid (1.0g not dried) was recombined with the mother liquors plus acetonitrile (29 vol., 14.5 ml) and n-propanol (22 vol, 11ml) was added. The slurry was stirred at ambient temperature overnight. The solid was isolated by vacuum filtration and washed with acetonitrile (10 vol, 5ml). The white solid was dried under vacuum at 60°C for 25 hours: 506mg, 64%.

¹H NMR δ (DMSO, 400 MHz, citrate) 1.60 (2H, m), 1.86 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.56 (2H, d), 2.64 (2H, d), 2.79 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.32 (4H, m), 3.98 (2H, dd), 4.33 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.93 (1H, m), 11.27 (3H, m), and 11.29 (1H, s)

Example 1e. 4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one methanesulfonate (E1e).

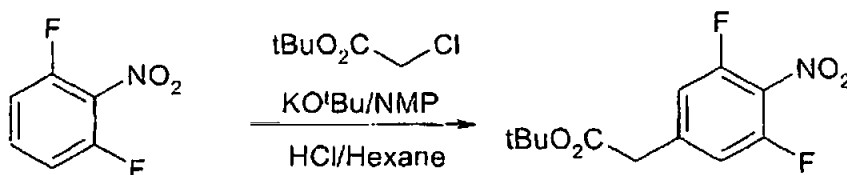


4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one free base (1.499 mmol, 500mg, 1wt) was weighed into a 250ml round bottomed flask, acetonitrile (95 vol., 47.5ml) and n-propanol (80vol., 40ml) were added, giving a white slurry. Methanesulfonic acid (1eq, 1.499 mmol, 97 μ l) was pipetted into the flask. The contents of the flask were heated using a hot air gun – the slurry dissolved and a white precipitate formed. The precipitate was magnetically stirred at 35°C for four days under nitrogen. After cooling to ambient temperature, the solid was isolated by vacuum filtration and washed with acetonitrile (10 vol. 5ml). The white solid was dried under high vacuum at 60°C for 25 hours. 561mg, 87%, white solid.

¹H NMR δ (DMSO, 500 MHz, methanesulfonate salt) 1.69 (2H, m), 1.96 (4H, m), 2.31(3H, s), 2.34 (3H, s), 2.64 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.62 (2H, d), 3.98 (2H, d), 4.52 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.96 (1H, bs), 9.25 (1H, m), and 11.36 (1H, s).

Example 1f. Alternative method for 4-fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

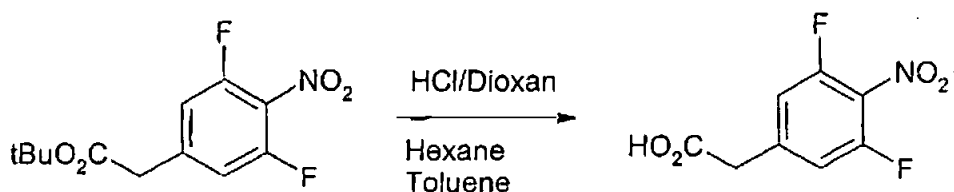
Stage 1 Preparation of 1,1-dimethylethyl (3,5-difluoro-4-nitrophenyl)acetate



A mixture of potassium *tert*-butoxide (248g) in NMP (2000ml) was cooled under nitrogen to -20°C. A mixture of 2,6-difluoronitrobenzene (100g) and *tert*-butylchloroacetate (160g) in NMP (2000ml) was added slowly at -10°C to -20°C

over 1.5 hours. After 30 minutes, a further portion of potassium *tert*-butoxide (88g) was added. The reaction mass was quenched into 1600ml of 2M HCl and 1kg crushed ice, then 2000ml hexane was added and the mixture stirred for 10 minutes. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with hexane (2 x 1500ml). The combined hexane layers were washed with saturated brine (2 x 1000ml), then dried over anhydrous sodium sulphate, then filtered and washed with 200ml hexane. The solution was then evaporated to give the title compound as a brown liquid (152g).

Stage 2 Preparation of (3,5-difluoro-4-nitrophenyl)acetic acid

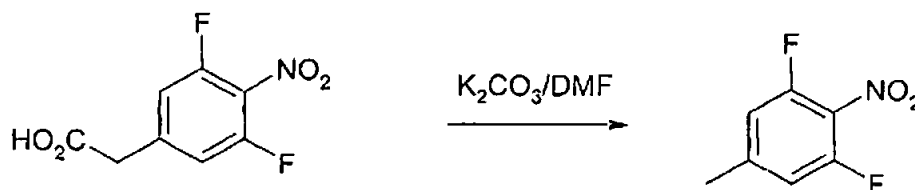


1,1-dimethylethyl (3,5-difluoro-4-nitrophenyl)acetate (150g) and 4M HCl in 1,4-dioxane (1150ml) was stirred for 18 h at about 25°C. Nitrogen was bubbled through the mixture to remove excess HCl over 7 hours, then the mixture was concentrated. Toluene (300ml) was distilled off then the residue was stirred with hexane (300ml) for 10 minutes. The hexane was decanted off, and the residue stirred with hexane (150ml) for 10 minutes, then the hexane was decanted off. The residue was stirred with toluene (450ml) for 2 hours at around 25°C. The solid was filtered and washed with 1:1 toluene/hexane (300ml), then dried under vacuum to give the title compound as a brown fine powder (41.5g).

300MHz NMR in DMSO-d₆. DMSO-d₆ as reference at 2.5 ppm.

δ(ppm): 3.78 (2H) s; 7.44 (2H) d;

Stage 3 Preparation of 1,3-difluoro-5-methyl-2-nitrobenzene



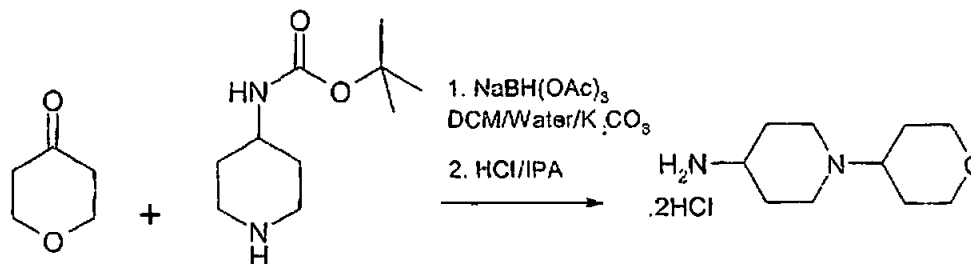
A mixture of (3,5-difluoro-4-nitrophenyl)acetic acid (41g), potassium carbonate (24.6g) and DMF (205ml) was slowly heated to about 50°C for 30 minutes. The reaction was then cooled to about 25°C and quenched into 2M HCl (1025ml) and hexane (400ml) and stirred for 10 minutes. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with hexane (400ml). The combined hexane layers were washed with saturated brine (2 x 200ml), then dried with anhydrous sodium

sulphate and the solution was concentrated to give the title compound as a low melting solid (26g).

300MHz NMR in CDCl_3 . TMS as reference at 0.0 ppm.

δ (ppm): 2.44(3H) s; 6.91 (2H) d

Stage 4 Preparation of 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinamine, dihydrochloride

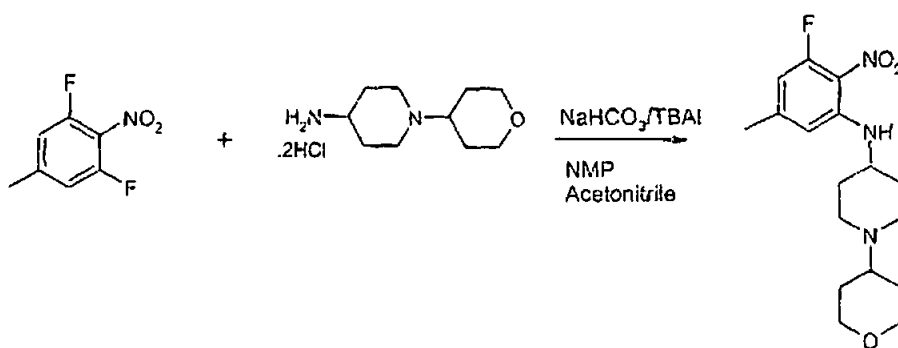


To a solution of 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (50g) was added tetrahydro-4H-pyran-4-one (35.75g) in dry DCM (1000ml), then was added sodium triacetoxyborohydride (141g) portion wise over 10 minutes at about 25°C. The mixture was stirred under nitrogen for about 30 hours, then cooled to 0°C. Water (107ml) was added portion wise in 20 minutes, followed by saturated aqueous potassium carbonate (178ml) and saturated brine (178g in 178ml). The mixture was stirred for 10 minutes at about 25°C, then the layers were separated and the organic layer washed with saturated brine (3 x 214ml). After drying over anhydrous sodium sulphate, the organic layer was concentrated and the residue was treated with 100ml isopropanol and reconcentrated. The residue was slowly heated to reflux with 11% HCl in isopropanol (200ml) for 2 hours then cooled to about 25°C. The solid was filtered, and slurry washed with diethyl ether (100ml), then dried under high vacuum to give the title product (43g).

300MHz NMR in D_2O . HDO signal as reference at 4.70 ppm.

δ (ppm): 1.72(2H) m; 1.88 (2H) m; 1.99 (2H) m; 2.29 (2H) m; 3.08 (2H) m; 3.40 (4H) m; 3.65 (2H) m; 4.02 (2H) m

Stage 5 Preparation of N-(3-fluoro-5-methyl-2-nitrophenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinamine

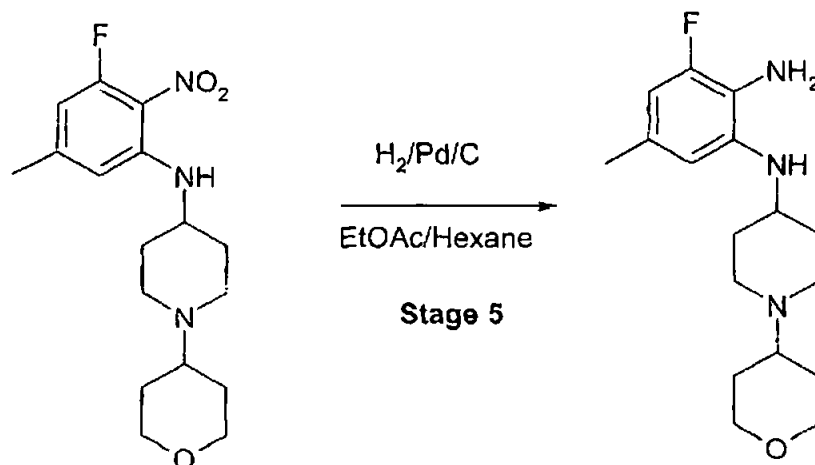


A mixture of 1,3-difluoro-5-methyl-2-nitrobenzene (1g), 1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl)amine, dihydrochloride (1.63g), sodium bicarbonate (1.94g) and tetrabutyl ammonium iodide (100mg) in NMP (15ml) was slowly heated at about 50°C for 3 hours. After cooling to about 25°C , the reaction mixture was added to ethyl acetate (15ml) and saturated brine (15ml). The layers were separated and the aqueous extracted with ethyl acetate (15ml). The combined ethyl acetate layers were then washed with saturated brine (4 x 4ml), dried with 2g anhydrous sodium sulphate then concentrated under vacuum. The residue was heated with acetonitrile (4ml) to about 60°C to give a solution, then cooled to 0 to 5°C and stirred for 1 hour. The solid was filtered, washed with chilled acetonitrile (2ml), then dried at $40\text{--}45^\circ\text{C}$ under high vacuum to give the title compound as an orange solid (0.83g).

300MHz NMR in CDCl_3 . TMS as reference at 0.0 ppm.

$\delta(\text{ppm})$: 1.62(4H) m; 1.76 (2H) m; 2.05 (2H) m; 2.30 (3H) s; 2.42 (2H) m; 2.51 (1H) m; 2.88 (2H) m; 3.390 (2H) m; 3.49 (1H) m; 4.05 (2H) m; 6.23 (1H) d; 6.36 (1H) s; 7.51 (1H) m;

Stage 6 Preparation of (2-amino-3-fluoro-5-methylphenyl)[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]amine



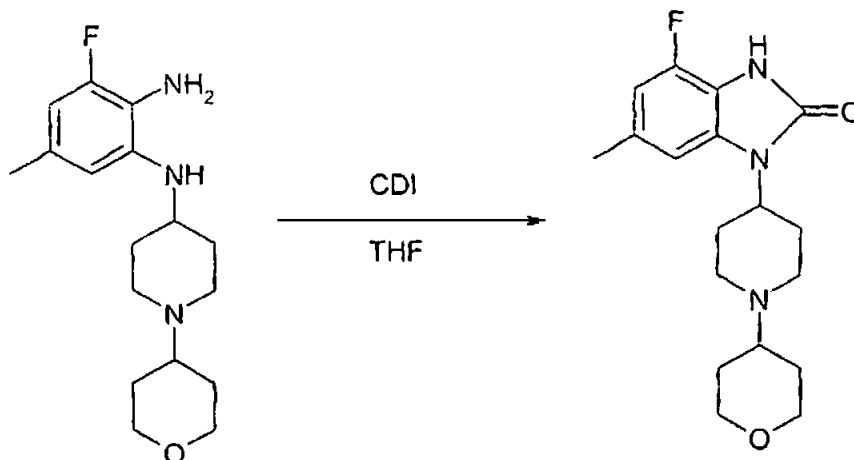
52

A mixture of *N*-(3-fluoro-5-methyl-2-nitrophenyl)-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4-piperidinamine (10g), ethyl acetate (200ml) and 10% Pd/C (1g), was stirred at about 30°C under hydrogen pressure for 9 hours. The catalyst was filtered and the filtrate concentrated. The residue was stirred with ethyl acetate (20ml) and hexane (40ml) for 1 hour at room temperature then filtered and the solid dried at 50°C to give the title compound as a solid (6.3g).

300MHz NMR in CDCl₃. TMS as reference at 0.0 ppm.

δ(ppm): 1.50(2H) m; 1.64 (2H) m; 1.76 (2H) m; 2.08 (2H) m; 2.23 (3H) s; 2.34 (2H) m; 2.50 (1H) m; 2.94 (2H) m; 3.07 (2H) br s; 3.27 (1H) m; 3.38 (2H) m; 4.02 (2H) m; 6.23 (1H) s; 6.32 (1H) d;

Stage 7 Preparation of 4-fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one

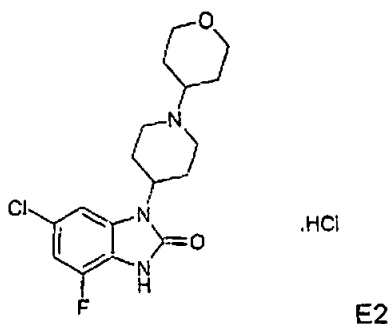


A mixture of (2-amino-3-fluoro-5-methylphenyl)[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]amine (0.5g), *N,N'*-carbonyldiimidazole (0.66g) and tetrahydrofuran (7ml) was heated to reflux. After 30 minutes, tetrahydrofuran (3ml) was added, and the mixture heated at reflux for a further 1½ hours. The reaction mixture was filtered and washed with tetrahydrofuran (10ml), then the solid was dried at 40-45°C under high vacuum to give the title compound (0.323g).

300MHz NMR in CDCl₃ + TFA + 1 drop DMSO-*d*₆. TMS as reference at 0.0 ppm.

δ(ppm): 2.00(2H) m; 2.12 (2H) m; 2.22 (2H) m; 2.37 (3H) s; 2.92 (2H) m; 3.24 (2H) m; 3.60 (3H) m; 3.87 (2H) m; 4.29 (2H) m; 4.63 (1H) m; 6.81 (1H) d; 6.84 (1H) s;

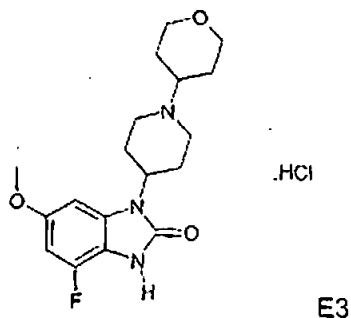
Example 2. 6-Chloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one hydrochloride (E2).



6-Chloro-4-fluoro-1-(4-piperidinyloxy)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride D9 (0.36 mmol, 0.1g) was dissolved in dichloromethane (10 ml) and triethylamine (3eq., 1.08 mmol, 80 microlitres), tetrahydro-4H-pyran-4-one (4.5 eq., 1.62 mmol, 162 mg), sodium triacetoxyborohydride (4.5 eq., 1.62 mmol, 345 mg) were added at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Additional tetrahydro-4H-pyran-4-one (2 eq., 0.72 mmol, 72 microlitres) and sodium triacetoxyborohydride (2 eq., 0.72 mmol, 0.015g) were added at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for two further hours. The mixture was quenched with water and brought to pH $\approx$ 10 by sodium hydroxide (aqueous solution). The organic phase was separated from the aqueous phase (by hydrophobic filters) and the organic solvent was evaporated to afford the crude product that was purified by chromatography (methanol-NH₃-dichloromethane) to afford 6-chloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyloxy]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one, 15 mg, 11%, $M^+ + H = 354$ and 356, which was converted to the hydrochloride salt using 1M HCl in diethyl ether.

¹H NMR (free base) δ (DMSO, 400 MHz) 1.45 (2H, m), 1.68 (4H, t), 2.29 (4H, m), 3.00 (2H, d), 3.27 (2H, t), 3.89 (2H, dd), 4.10 (1H, m broad), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, s), 11.6 (1H, s broad); remaining ¹H signals not discernible in spectrum.

Example 3. 4-Fluoro-6-methoxy-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyloxy]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (E3).

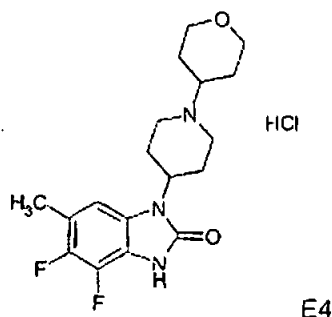


4-Fluoro-6-methoxy-1-[1-(4-piperidinyloxy)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride D14 (100 mg, 0.33 mmol), Ti(iPrO)₄ (0.3 ml, 1.0 mmol), and tetrahydro-4H-pyran-4-one (100mg, 1.0 mmol, 0.3 ml) were stirred together at room temperature for 1h; dry methanol

(2 ml) followed by NaBH_3CN (60 mg, 1mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 4h. The crude mixture was then quenched with methanol and it was purified first by SCX column chromatography followed by silica gel chromatography (methanol- NH_3 -dichloromethane). Conversion to the hydrochloride gave the title compound, 30 mg, $\text{MH}^+ = 350$,

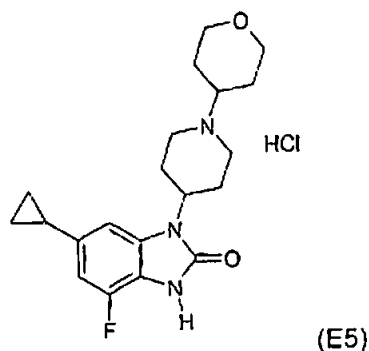
^1H NMR (HCl salt) (DMSO- d_6) δ : 1.75 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 10.82 (1H, bs) and 11.40 (1H, s); remaining ^1H signals not discernible in spectrum

Example 4. 4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (E4).



4,5-Difluoro-6-methyl-1-(4-piperidiny)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride D23 (120mg) was dissolved in dichloromethane (5 ml) and diisopropylethylamine (0.2ml, 1.2 mmol), tetrahydro-4H-pyran-4-one (0.2ml, 2.0 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (250mg, 1.2 mmol) were added and the mixture stirred at room temperature for 4h. The mixture was partitioned with water/MDC at pH9. Drying (MgSO_4), evaporation, and crystallisation of the residue from diethyl ether, washing with dichloromethane gave the title compound free base, which was converted to the hydrochloride. Trituration with diethyl ether gave 35mg of hydrochloride salt. $\text{MH}^+ = 352$, ^1H NMR (HCl salt) (DMSO) δ : 1.7 (2H, m), 2.0 (4H, m), 2.3 (3H, d, $J = 2\text{Hz}$), 2.8 (2H, m), 3.1 (3H, m), 4.0 (2H, bd), 4.5 (1H, m), 7.3 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$), 10.3 (1H, bs), and 11.1 (1H, bs); remaining ^1H signals not discernible in spectrum

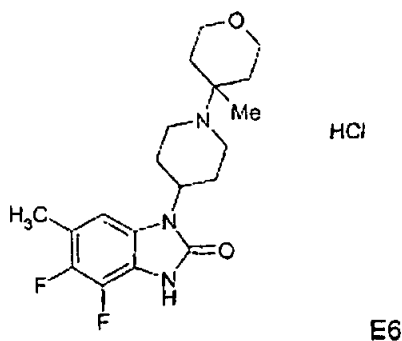
Example 5. 6-Cyclopropyl-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (E5)



6-Cyclopropyl-4-fluoro-1-(4-piperidinyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (D29, 0.28 mmol, 86 mg), was dissolved in 1,2-dichloroethane (3 ml) and triethylamine (3 eq., 0.83 mmol, 0.086 g), tetrahydro-4H-pyran-4-one (7 eq., 1.99 mmol, 0.2 g) and sodium triacetoxyborohydride (3 eq., 0.83 mmol, 0.052 g) were added at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for one overnight. The reaction mixture was quenched with NaHCO_3 (saturated solution) and diluted with dichloromethane, then the two phases were separated by hydrophobic filter and the aqueous was washed with dichloromethane again. The organic phases were combined and the solvent was evaporated to afford the crude product which was purified by chromatography (methanol- NH_3 -dichloromethane) to afford the free base of the title compound, 100 mg, 98%, $M^+ + H = 360$. This material was dissolved in methanol (2ml) and HCl (3 eq., 0.046 ml from a 1M solution in diethyl ether) was added at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The solvent was subsequently evaporated to afford the title compound, 90 mg, 82%.

^1H NMR δ (d_6 DMSO, 400 MHz, monohydrochloride): 0.75 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.04 (2H, d), 2.84 (2H, q), 3.18 (4H, q), 3.44 (1H, m), 3.59 (2H, d), 3.99 (2H, m), 4.11 (1H, m broad), 4.57 (1H, m), 6.63 (1H, d), 7.19 (1H, s), 10.85 (1H, s broad), 11.30 (1H, s).

Example 6. 4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one hydrochloride (E6)



A stirred solution of 3M methylmagnesium bromide in diethyl ether (0.7ml, 2.0 mmol), was treated with a tetrahydrofuran (5ml) solution of 4,5-difluoro-6-methyl-1-[1-(4-cyanotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (D30, 70mg, 6.2 mmol) for 2h at room temperature, then poured into a saturated aqueous solution of Rochelle salt and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried (MgSO_4) evaporated and purified by chromatography (10g silica, 0-10% methanol in dichloromethane with 0.2M ammonia) to give the title compound (35mg), isolated as the hydrochloride salt from diethyl ether. $\text{MH}^+ = 366$.

^1H NMR (HCl salt) δ (d^6DMSO): 1.4 (3H, s), 1.9 (4H, m), 2.1 (2H, m), 2.3 (3H, d, $J=2\text{Hz}$), 2.8 (2H, m), 3.2 (2H, m), 3.9 (2H, m), 4.6 (1H, m), 7.5 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 10.3 (1H, bs), and 11.6 (1H, s); remaining protons not discernible from spectrum.

All ^1H NMR are consistent with the structures shown.

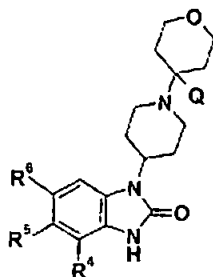
All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The application of which this description and claims forms part may be used as a basis for priority in respect of any subsequent application. The claims of such subsequent application may be directed to any feature or combination of features described herein. They may take the form of product, composition, process or use claims and may include, by way of example and without limitation, one or more of the following claims.

20

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a salt or solvate thereof:



wherein:

R⁴ is fluoro;

R⁵ is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₁₋₆alkoxy, and C₁₋₆alkoxy substituted with one or more fluorine atoms;

R⁶ is selected from halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₁₋₆alkoxy and C₁₋₆alkoxy substituted with one or more fluorine atoms, and Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl.

2. A compound according to claim 1 wherein R⁵ is selected from hydrogen, chloro, bromo, fluoro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl substituted with one or more fluorine atoms, and C₂₋₄alkoxy.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R⁶ is selected from chloro, bromo, fluoro, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, methoxy, trifluoromethoxy and trifluoromethyl.

4. A compound according to any of claims 1-3, wherein Q is selected from hydrogen and methyl.

5. A compound according to claim 1 which is selected from the group consisting of:

4-Fluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

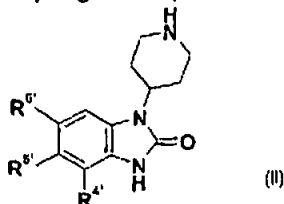
6-Chloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

4-Fluoro-6-methoxy-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one

6-Cyclopropyl-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
4,5-Difluoro-6-methyl-1-[1-(4-methyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one
and
salts and solvates thereof.

6. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 1 to 5, and a pharmaceutically acceptable carrier thereof.
7. A compound as claimed in any one of claim 1 to 5 for use in therapy.
8. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 for use in the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M₁ receptor.
9. A compound as claimed in any one of claims 1 to 5 for use in the treatment of a psychotic disorder or cognitive impairment.
10. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 5 in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition which requires agonism of a muscarinic M₁ receptor.
11. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 5 in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic disorder or cognitive impairment.
12. A method of treating a condition which requires agonism of a muscarinic M₁ receptor, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 5.
13. A method of treating a psychotic disorder or cognitive impairment, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound as claimed in any of claims 1 to 5.
14. A process for preparing a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof as defined in claim 1, which process is selected from:
- process (A1) which comprises coupling a compound of formula (II)



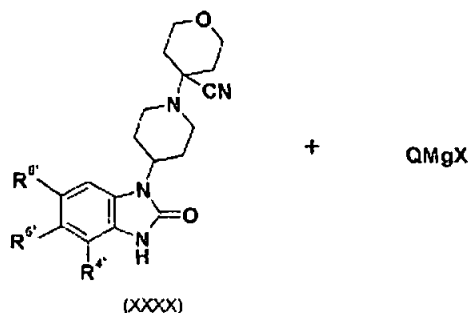
92

with a compound of formula (III)



wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 ; under conditions suitable for reductive alkylation; and

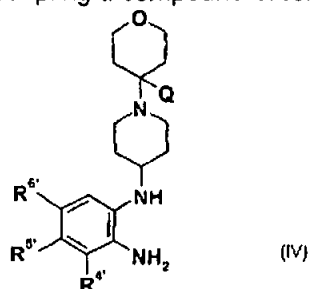
- process (A2) which comprises reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (III) in the presence of a source of cyanide to form the cyano intermediate (XXXX) which can be reacted with an alkyl Grignard reagent $QMgX$ to form compounds of formula (I).



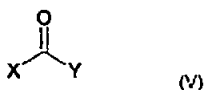
wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , and Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl; under conditions suitable for Grignard reactions;

and

- process (B) which comprises coupling a compound of formula (IV)



with a compound of formula (V)

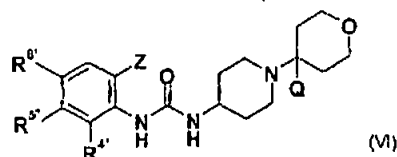


wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in

claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and X and Y both represent leaving groups optionally in an inert solvent, optionally in the presence of a base, and optionally with heating;

and

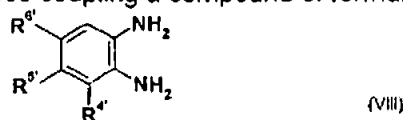
- process (C) which comprises treatment of a compound of formula (VI)



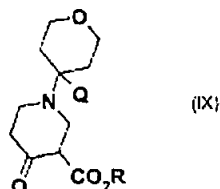
with a palladium or copper catalyst (VII) to effect an intramolecular cyclisation, wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and Z is a leaving group such as bromo, iodo, chloro or triflate;

and

- process (D) which comprises coupling a compound of formula (VIII)



with a compound of formula (IX)

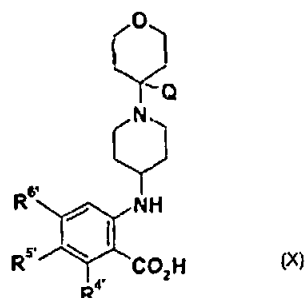


wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and R is a C_{1-5} alkyl group by heating in an inert solvent, for example xylene, followed by reduction of the piperidine double bond;

and

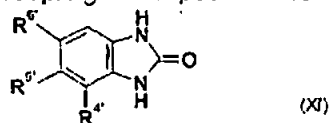
- process (E) which comprises reaction of a compound of formula (X)

PC

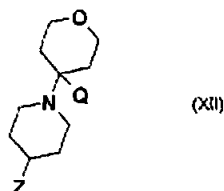


with a reagent/combination of reagents to effect the Curtius rearrangement of compound (X), followed by intramolecular cyclisation; wherein R^4 is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , and Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl; and

- process (F) which comprises coupling a compound of formula (XI)



with a compound of formula (XII)

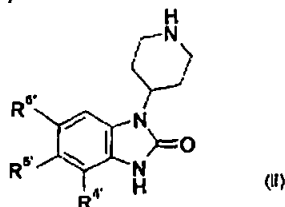


wherein R^4 is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , R^5 is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and R^6 is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is hydrogen or C_{1-6} alkyl, and Z is hydroxy or a leaving group under alkylation or Mitsunobu reaction conditions;

and optionally thereafter, for any of the above processes:

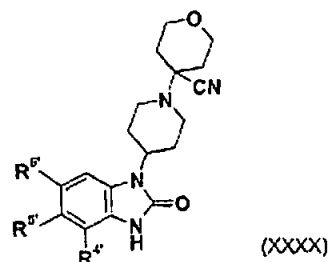
- removing any protecting groups; and/or
- converting a compound of formula (I) or a salt or solvate thereof to another compound of formula (I) or a salt or solvate thereof.

15. A compound of formula (II) or a salt or solvate thereof:

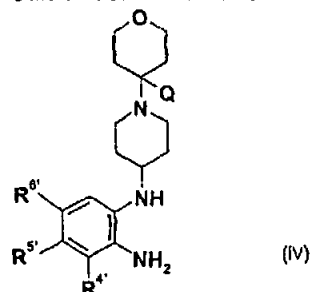


25

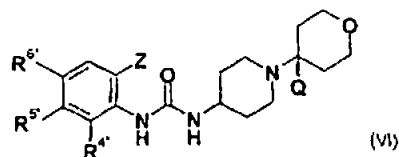
a compound of formula (XXXX) or a salt or solvate thereof:



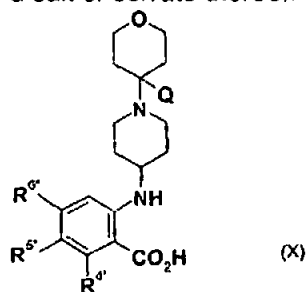
a compound of formula (IV) or a salt or solvate thereof:



a compound of formula (VI) or a salt or solvate thereof:



or a compound of formula (X) or a salt or solvate thereof:



wherein $R^{4'}$ is a group R^4 as defined in claim 1, or a group convertible to R^4 , $R^{5'}$ is a group R^5 as defined in claim 1, or a group convertible to R^5 , and $R^{6'}$ is a group R^6 as defined in claim 1, or a group convertible to R^6 , Q is as defined in claim 1, and Z is a leaving group.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 April 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/036715 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 235/26 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/003590

(22) International Filing Date:

27 September 2006 (27.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0519950.0 30 September 2005 (30.09.2005) GB
0502040.8 1 February 2006 (01.02.2006) GB(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUDZIK, Brian
[US/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville
Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426
(US); COOPER, David, Gwyn [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, New Frontiers Science Park South, Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW (GB); FORBES, Ian, Thom-
son [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science
Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
(GB); GARZYA, Vincenzo [IT/GB]; GlaxoSmithK-
line, New Frontiers Science Park South, Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW (GB); JIN, Jian [US/US];
GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, P.O.
Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US); SHI,
Dongchuan [CN/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Col-
legeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania
19426 (US); SMITH, Paul, William [GB/GB]; Glaxo-
SmithKline, New Frontiers Science Park South, Third
Avenue, Harlow Essex CM19 5AW (GB); WALKER,Graham [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19
5AW (GB).(74) Agent: KONDO, Rie; GlaxoSmithKline, Corporate Intel-
lectual Property (cn925.1), 980 Great West Road, Brentford
Middlesex TW8 9GS (GB).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, 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, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

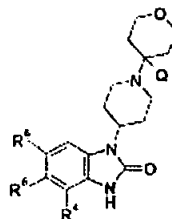
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(Continued on next page)

(54) Title: COMPOUNDS WHICH HAVE ACTIVITY AT M₁ RECEPTOR AND THEIR USES IN MEDICINE

(I)

(57) Abstract: Compounds which have activity at M₁ receptor and their uses in medicine. Compounds of formula (I) and salts and solvates are provided; wherein R¹ is fluoro, R² is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₁₋₆alkoxy, and C₁₋₆alkoxy substituted with one or more fluorine atoms; and R³ is selected from halogen, cyano, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl substituted with one or more fluorine atoms, C₁₋₆alkoxy and C₁₋₆alkoxy substituted with one or more fluorine atoms, and Q is hydrogen or C₁₋₆alkyl. The compounds are expected to be useful for therapy, for example in the treatment of psychotic disorders and cognitive impairment.



(88) Date of publication of the international search report:

18 May 2007

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

Received BRENTFORD

12 JAN 2007

RTT: RQK	ADMIN: 1/1/1
PM: N/A	ON: UPDATED
ATTY CHECKED/FILE	PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KONDO, Rie
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (cn925.1), 980 Great
West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

NOTIFICATION RELATING TO
DECLARATION MADE UNDER PCT RULE 4.17

(PCT Rules 26ter and 48.2(a)(x)
and Administrative Instructions, Section 419)

Date of mailing (day/month/year) 05 January 2007 (05.01.2007)	
Applicant's or agent's file reference RQK/PB61611	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB2006/003590	International filing date (day/month/year) 27 September 2006 (27.09.2006)
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al	

1. The applicant is hereby notified of the following regarding the declaration indicated below in respect of
GLAXO GROUP LIMITED and inventors/applicants :

- (i) ☐ declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i) and Section 211)
- (ii) ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for or be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii) and Section 212)
- (iii) ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim priority of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii) and Section 213)
- (iv) ☒ declaration of inventorship (for the purposes of the designation of the United States of America) (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv) and Section 214)
- (v) ☐ declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty (Rules 4.17(v) and 51bis.1(a)(v) and Section 215)

2. ☒ Addition or correction of the declaration within the time limit under Rule 26ter.1.

The added or corrected declaration was received on 14 December 2006 (14.12.2006) , which was within the time limit under Rule 26ter.1.

Any declaration referred to under items 1(i) to (v), whether or not the declaration complies with Rule 4.17, will be published as part of the international application pursuant to Rule 48.2(a)(x).

3. ☐ Failure to add or correct the declaration within the time limit under Rule 26ter.1.

The declaration was received on which was after the expiration of the time limit under Rule 26ter.1; therefore, that declaration, as added or corrected, referred to under items 1(i) to (v) will not be published as part of the international application, and any signed declaration referred to under item 1(iv) is attached. Such declaration should be submitted by the applicant directly to the designated Office(s) concerned.

4. The applicant's attention is drawn to Rule 51bis.2 which provides that the designated Office shall not, unless it may reasonably doubt the veracity of the declaration concerned, require any document or evidence relating to the subject matter of any declaration complying with Rule 4.17(i) to (iv) which is contained in the request or submitted to the International Bureau or directly to the designated Office. Note, however, that Rule 51bis.2 may not apply in respect of certain States. For further information, see Notes to the request form, Box No. VIII.

5. A copy of this notification is being sent to the receiving Office and the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Smahi Abderrezak

Facsimile No. +41 22 338 89 65

Telephone No. +41 22 338 80 21

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/GB2006/003590

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) an assignment from inventors **Brian BUDZIK; Jian JIN and Dongchuan SHI** to Glaxo Group Limited dated **22 November 2006**

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/GB2006/003590

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors *David Gwyn COOPER; Ian Thomson FORBES; Vincenzo GARZYA; Paul William SMITH and Graham WALKER* to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated **11 December 2006**

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Box No. VIII(iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(iii) and 51bis.1(a)(iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to international application No. PCT/GB2006/003590

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to claim priority of earlier application No. 0519950.0 and 0602040.8 filed in the United Kingdom by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **David Gwyn COOPER; Ian Thomson FORBES; Vincenzo GARZYA; Paul William SMITH and Graham WALKER** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated **11 December 2006**

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (iii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Box No. VIII(iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(iii) and 51bis.1(a)(iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to international application No. PCT/GB2006/003590

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to claim priority of earlier application No. *0519950.0 and 0602040.8* filed in the United Kingdom by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors **Brian BUDZIK; Jian JIN and Dongchuan SHI** to Glaxo Group Limited by an assignment dated **22 November 2006**

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iii)".

Form PCT/RO/101 (declaration sheet (iii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form

Compuestos que tienen actividad en el receptor M₁ y sus usos en medicina

Esta invención se refiere nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia, en particular como agentes antipsicóticos.

5

Los receptores muscarínicos de acetilcolina son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico. Se han clonado cinco subtipos de receptores muscarínicos, de M₁ a M₅.

10 El receptor muscarínico M₁ se expresa predominantemente en la corteza cerebral y en el hipocampo, aunque también se expresa en la periferia, por ejemplo, en glándulas exocrinas.

Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente M₁,
15 juegan un papel crítico en la mediación de procesos cognitivos superiores. Algunas enfermedades asociadas con deterioros cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer, van acompañadas por pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal. Además, en modelos animales, el bloqueo o lesión de rutas colinérgicas centrales tiene como resultado déficits cognitivos profundos.

20

La terapia de reemplazo colinérgico se ha basado en gran medida en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para prevenir la degradación de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han mostrado eficacia contra la declinación cognitiva
25 sintomática en medicina, pero producen efectos secundarios resultantes de la estimulación de receptores muscarínicos periféricos incluyendo la alteración de la motilidad gastrointestinal y náuseas.

La hipótesis de dopamina de la esquizofrenia sugiere que un exceso de estimulación dopaminérgica es responsable de los síntomas positivos de la
30 enfermedad, de aquí la utilidad de los antagonistas del receptor de dopamina para reducir los síntomas psicóticos. Sin embargo, los antagonistas convencionales del receptor de dopamina pueden producir efectos secundarios extrapiramidales (EPS) en pacientes, incluyendo temblores y discinesias tardías.

35 Se han buscado agonistas del receptor M₁ para el tratamiento sintomático de la

reducción cognitiva. Más recientemente, varios grupos han demostrado que los agonistas de los receptores muscarínicos presentan un perfil de tipo antipsicótico atípico en una serie de paradigmas preclínicos. El agonista muscarínico xanomelina revierte varios comportamientos dirigidos por la dopamina, incluyendo la locomoción inducida por anfetamina en ratas, la escalada inducida por apomorfina en ratones, el giro dirigido por agonistas de dopamina en ratas con lesiones unilaterales en 6-OH-DA y el impulso de desplazamiento inducido por anfetamina en monos (sin propensión a EPS). También se ha demostrado que inhibe A10, pero no A9, la estimulación celular por dopamina y la evitación condicionada e induce la expresión de *c-fos* en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el estriado en ratas. Todos estos datos sugieren un perfil de tipo antipsicótico atípico.

También se ha demostrado que la xanomelina reduce síntomas psicóticos tales como suspicacia, alucinaciones y delirios en pacientes de Alzheimer. Sin embargo, la naturaleza relativamente no selectiva del compuesto produce efectos secundarios colinérgicos periféricos limitantes de la dosis.

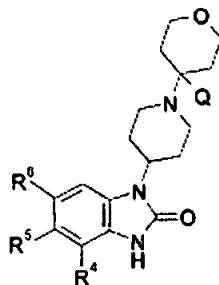
Los agonistas selectivos del receptor M_1 tienen la utilidad potencial de mejorar los síntomas positivos y cognitivos de trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides y trastornos delirantes, y alteraciones cognitivas incluyendo trastornos de memoria tales como enfermedad de Alzheimer sin efectos secundarios colinérgicos periféricos mediados predominantemente a través de receptores M_2 y M_3 .

Los agonistas del receptor M_1 también pueden ser adecuados para la combinación con otros antipsicóticos típicos o atípicos y otros agentes activos tales como estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y potenciadores cognitivos, para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psicóticos.

Ahora se ha descubierto un nuevo grupo de compuestos que son útiles para el tratamiento de trastornos psicóticos.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de

fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



en el que:

5 R⁴ es flúor;

R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor;

10 R⁶ se selecciona entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, y
- Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 Como se usa en este documento, el término "alquilo" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. El término alquilo C₁₋₃ significa un alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos 1, y como máximo 3, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo", como se usa en
20 este documento, incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo.

25 Como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" tal como se usa en este documento incluyen, pero no se limitan, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

30 Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo

hidrocarbonado no aromático que contiene el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} significa un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como máximo seis, átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de "cicloalquilo", como se usa en este documento, incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en este documento, el término "halógeno" (o la forma abreviada "halo") se refiere a los elementos flúor (que puede abreviarse como "fluoro"), cloro (que puede abreviarse como "cloro"), bromo (que puede abreviarse como "bromo") y yodo (que puede abreviarse como "yodo"). Son ejemplos de halógenos flúor, cloro y bromo.

Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o su sal) y un disolvente. Estos disolventes, para los fines de la invención, no deben interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. Si el disolvente usado es agua, el solvato puede denominarse hidrato.

Como se usa en este documento, el término "sustituido" se refiere a una sustitución con el sustituyente o sustituyentes mencionados, permitiéndose múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, puede haber 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes en un grupo sustituido dado. Por ejemplo, si R^6 es un grupo alquilo C_{1-6} , éste puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos fluoro; y si R^6 es un grupo alcoxi C_{1-6} , éste puede estar sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos flúor. Por ejemplo, R^6 puede ser un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con 3 grupos fluoro; y R^6 puede ser un grupo alcoxi C_{1-6} sustituido con 3 grupos flúor.

En una realización, R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización, R^5 se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor, y alcoxi C_{1-4} .

En una realización, R⁵ se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, y alcoxi C₁₋₄.

5 En una realización, R⁵ se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, metoxi y trifluorometilo.

En una realización, R⁵ es hidrógeno o flúor.

10 En una realización, R⁶ se selecciona entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

15 En una realización de la invención, R⁶ se selecciona entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor.

20 En otra realización de la invención, R⁶ se selecciona entre cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo, por ejemplo cloro, flúor, metilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

25 En una realización adicional de la invención, R⁶ se selecciona entre cloro, metilo y metoxi.

En una realización, R⁶ se selecciona entre cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

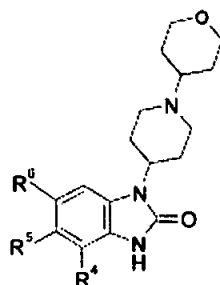
30 En otra realización, R⁶ es cloro, flúor, metilo, ciclopropilo, metoxi, trifluorometoxi o trifluorometilo.

En una realización, R⁶ se selecciona entre metilo, flúor, cloro, metoxi y ciclopropilo.

35 En una realización de la invención, Q se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃. En una realización más, Q se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y propilo. En

una realización, Q es hidrógeno o metilo. En una realización, Q es hidrógeno.

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

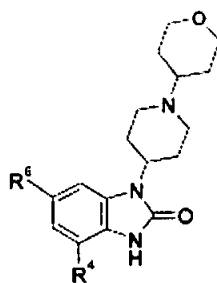
en el que:

R⁴ es flúor;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor; y

- R⁵ se selecciona entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



(Ib)

en el que:

R⁴ es flúor;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de

flúor,
o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

5 Todas las características y realizaciones para la fórmula (I) se aplican a los compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib) *mutatis mutandis*. En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos de fórmula (Ia) y compuestos de fórmula (Ib).

10 Se observará que para usar en medicina, las sales de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas serán evidentes para los especialistas en la técnica e incluyen por ejemplo sales ácidas, por ejemplo de sodio, potasio, calcio, magnesio, tetraalquilamonio y similares, o sales mono- o di-
básicas formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, sulfámico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo
15 ácido succínico, maleico, málico, mandélico, acético, isetiónico, fumárico, glutámico, láctico, cítrico, tartárico, benzoico, lactobiónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico o naftalenosulfónico. Los ejemplos de sales incluyen adicionalmente sales trifluoroacetato y sales formiato. Se pueden usar otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, p. ej.,
20 oxalatos, por ejemplo para aislar los compuestos de fórmula (I), y están incluidas en el alcance de esta invención.

Algunos de los compuestos de esta invención se pueden cristalizar o recrystalizar de disolventes, tales como los disolventes acuosos y orgánicos. En tales casos se
25 pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos incluyendo hidratos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procesos tales como liofilización.

30 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con menos de un equivalente (por ejemplo, 0,5 equivalentes de un ácido dibásico) o uno o más equivalentes de un ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas sus formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

35 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por

ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por la
5 fórmula (I) como mezclas con sus isómeros, en los que uno o más centros quirales están invertidos. De forma similar, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras distintas de las que se muestran en la fórmula, y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

10 La presente invención incluye dentro del alcance todos los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Como se usa en este documento, el término "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco, por ejemplo éster, de un compuesto de fórmula (I), que después de la administración al receptor
15 es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I), o un metabolito activo o resto del mismo. Dichos derivados pueden reconocerse por los especialistas en la técnica, sin experimentación excesiva. Sin embargo, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5^a Edition, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora en este documento como
20 referencia para aumentar las enseñanzas de dichos derivados.

Los expertos en la materia apreciarán que determinados derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I), los cuales pueden prepararse antes de una etapa de desprotección final, puede que no posean actividad farmacológica como tal, pero
25 pueden, en determinados casos, administrarse por vía oral o parenteral y después metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por consiguiente describirse como "profármacos". Además, determinados compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Todos los derivados y
30 profármacos protegidos de los compuestos de la invención están comprendidos dentro del alcance de la invención. Ejemplos de grupos protectores adecuados de los compuestos de la presente invención se describen en Drugs of Today, volumen 19, número 9, 1983, págs. 499 – 538 y en Topics in Chemistry, capítulo 31, págs. 306 – 316 y en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, capítulo 1
35 (descubrimientos cuyos documentos están incorporados en la presente memoria

como referencia). Los especialistas en la técnica apreciarán además que determinados grupos, conocidos por los especialistas en la técnica como "pro-restos", por ejemplo como se describe por H. Bundgaard en "Design of Prodrugs" (cuya descripción se incorpora en este documento como referencia) pueden colocarse en grupos funcionales apropiados cuando dichos grupos funcionales están presentes en los compuestos de la invención. Los profármacos adecuados de los compuestos de la invención comprenden: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales y cetales.

10

Los compuestos particulares de acuerdo con la invención incluyen aquellos ejemplificados específicamente en la sección de Ejemplos y presentados en lo sucesivo, incluyendo, pero sin limitación:

- 4-Fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 6-Cloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 4-Fluoro-6-metoxi-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 4,5-Difluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 6-Ciclopropil-4-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 4,5-Difluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- y sales y solvatos de los mismos, por ejemplo la sal hidrocioruro, la sal trifluoroacetato o la sal formiato de cualquiera de los compuestos anteriores.

Los ejemplos específicos de sales de la presente invención incluyen:

30

- Hidrocioruro de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Monocitrato de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Metanosulfonato de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-

dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Hidrocloruro de 6-cloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5 Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metoxi-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Hidrocloruro de 4,5-difluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

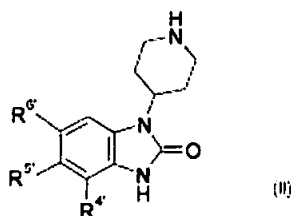
Hidrocloruro de 6-ciclopropil-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona e

10 Hidrocloruro de 4,5-difluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

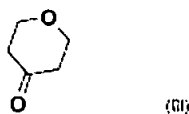
En una realización adicional, la invención proporciona un proceso general (A1) para preparar compuestos de fórmula (I), en la que Q = H, comprendiendo dicho proceso:

15

acoplar un compuesto de fórmula (II)



20 con un compuesto de fórmula (III):



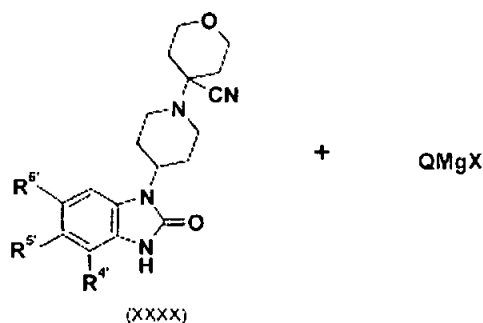
en el que

25 R⁴ es un grupo R⁴ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁴,
R⁵ es un grupo R⁵ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁵,
y R⁶ es un grupo R⁶ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁶.

La reacción se realiza en condiciones adecuadas para alquilación reductora. La

reacción de alquilación reductora se realiza típicamente usando triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano, opcionalmente en presencia de trietilamina, y opcionalmente en presencia de tetraisopropóxido de titanio. Como alternativa, puede usarse cianoborohidruro sódico como reactivo de reducción en
 5 disolventes tales como metanol o etanol, o la alquilación reductora puede realizarse en condiciones de hidrogenación catalítica usando un catalizador de paladio. En una variación adicional, los compuestos (II) y (III) pueden condensarse en condiciones deshidratantes, por ejemplo tamices moleculares o sulfato de magnesio, y la imina o enamina resultante puede reducirse usando por ejemplo
 10 borohidruro sódico o por hidrogenación catalítica.

Se requiere una modificación del proceso general (A1) cuando Q = alquilo C₁₋₆. De esta manera, en el proceso general (A2), un compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una fuente de
 15 cianuro, por ejemplo cianuro potásico o acetona cianohidrina, para formar el intermedio ciano (XXXX) que puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard de alquilo QMgX para formar compuestos de fórmula (I).



20

en el que

R^{5'} es un grupo R⁵ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁵,
 R^{6'} es un grupo R⁶ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁶,
 25 R^{4'} es un grupo R⁴ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁴, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y X es cloro, bromo o yodo.

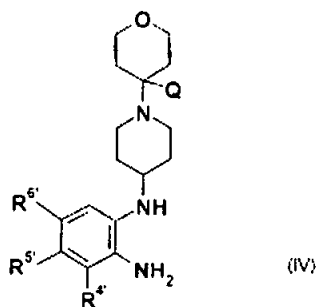
La reacción se realiza usando condiciones similares a las descritas en la bibliografía (Arch Pharm (Weinheim), 1987, 320 (4), 348-361). Los componentes piperidina y

cetona se tratan con cianuro potásico en agua a pH 3 o se hacen reaccionar con acetona cianohidrina en dimetilacetamida a una temperatura elevada para formar el aducto (XXXX). La reacción del aducto (XXXX) con el reactivo de Grignard de alquilo QMgX en éter o tetrahidrofurano proporciona compuestos de fórmula (I).

5

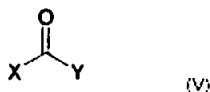
En una realización adicional, la invención proporciona un proceso general (B) para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho proceso:

acoplar un compuesto de fórmula (IV)



10

con un compuesto de fórmula (V)



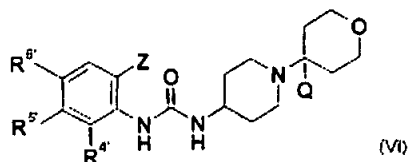
- 15 donde R⁴ es un grupo R⁴ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁴, R⁵ es un grupo R⁵ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁵, y R⁶ es un grupo R⁶ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, tanto X como Y representan grupos salientes. X e Y pueden ser iguales o diferentes y son ejemplos Cl, PhO, EtO e
- 20 imidazol. Cuando X e Y son los dos Cl, es decir fosgeno, este reactivo puede generarse in situ por ejemplo a partir de difosgeno o trifosgeno.

- La reacción anterior se realiza usando metodología convencional, por ejemplo haciendo reaccionar la diamina (IV) con el reactivo (V) en un disolvente inerte, por
- 25 ejemplo diclorometano, tolueno o dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato potásico, y opcionalmente con calentamiento.

En una realización adicional, la invención proporciona un proceso general (C) para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho proceso:

tratamiento de un compuesto de fórmula (VI)

5



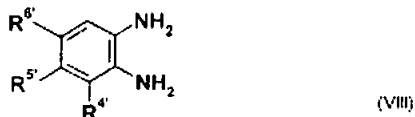
con un catalizador de paladio o cobre (VII) para realizar una ciclación intramolecular

10 donde R^{4'} es un grupo R⁴ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁴, R^{5'} es un grupo R⁵ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁵, y R^{6'} es un grupo R⁶ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y Z es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato.

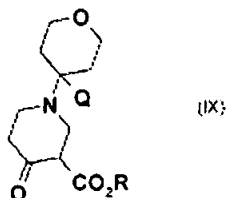
15 La reacción de ciclación puede realizarse usando una diversidad de reactivos de paladio o cobre como se describe en la bibliografía (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535, o JACS, 2002, 124, 7421).

20 En una realización adicional, la invención proporciona un proceso general (D) para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho proceso:

acoplar un compuesto de fórmula (VIII)



25 con un compuesto de fórmula (IX)



donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R es un grupo alquilo C_{1-5} .

5

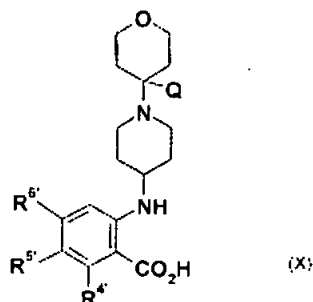
Esta reacción de condensación y ciclación puede realizarse en condiciones de reacción similares a las descritas en la bibliografía para un proceso análogo (documento US 3161645) (por ejemplo calentamiento en un disolvente inerte tal como xileno) seguido de reducción del doble enlace piperidina usando por ejemplo

10

hidrogenación catalítica sobre paladio o níquel Raney.

En una realización adicional, la invención proporciona un proceso general (E) para preparar compuestos de fórmula (I) comprendiendo dicho proceso:

15 reacción de un compuesto de fórmula (X)



con difenilfosforilazida u otro reactivo/combinación de reactivos para realizar la redistribución de Curtius del compuesto (X), seguido de ciclación intramolecular.

20

donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

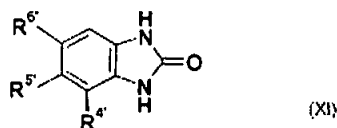
25

La redistribución de Curtius se realiza típicamente mezclando los dos reactivos en un disolvente inerte tal como tolueno, opcionalmente con calentamiento.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso general (F) para

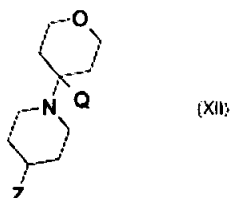
preparar compuestos de fórmula (I), comprendiendo dicho proceso:

acoplar un compuesto de fórmula (XI)



5

con un compuesto de fórmula (XII)



10 donde R^{4'} es un grupo R⁴ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁴, R^{5'} es un grupo R⁵ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁵, y R^{6'} es un grupo R⁶ como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y Z es hidroxí o un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo, o alquil/aril sulfonato.

15 La reacción de alquilación (Z = un grupo saliente) puede realizarse en condiciones de reacción de alquilación o de Mitsunobu clásicas (Z = OH). Usando condiciones de alquilación clásicas, el intermedio bencimidazolona (XI) puede protegerse usando una base tal como hidruro sódico en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, y después se trata con el reactivo de alquilación (XII),
20 opcionalmente con calentamiento. La reacción de Mitsunobu con (XII) Z = OH puede realizarse usando condiciones convencionales, por ejemplo trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato en un disolvente inerte tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

25 La conversión de R^{6'} en R⁶ o las interconversiones de R⁵ pueden realizarse como se indica a continuación.

Por ejemplo, cuando R^{6'} es un halógeno, puede convertirse en un grupo alcoxi o trifluorometilo por reacción catalizada con cobre, usando un alcohol o

fluorosulfonil(difluoro)acetato de metilo, respectivamente. También puede convertirse en un grupo alquilo con un reactivo organometálico, por ejemplo un alquilestannano.

- 5 - como otro ejemplo, cuando $R^{5'}$ es hidroxil, puede convertirse en alcoxi por reacción con un haluro o sulfonato de alquilo, o en trifluorometoxi por conversión en el xantato seguido de oxidación en presencia de ion fluoruro.

10 Como un ejemplo adicional, cuando $R^{6'}$ es metilo, puede convertirse en trifluorometilo por cloración o bromación seguido de desplazamiento de los halógenos introducidos con fluoruro.

15 La conversión de $R^{5'}$ en R^5 o interconversiones de R^5 pueden realizarse de una manera similar a la indicada para la conversión de R^5 en R^6 o interconversiones de R^6 .

20 La conversión de $R^{4'}$ en R^4 puede realizarse de diversas formas; por ejemplo por desplazamiento de un grupo haluro con fluoruro, o por fluoración de un derivado organometálico con una fuente de flúor electrófilo tal como N-fluorobencenosulfonimida, o por descomposición de un tetrafluoroborato de diazonio.

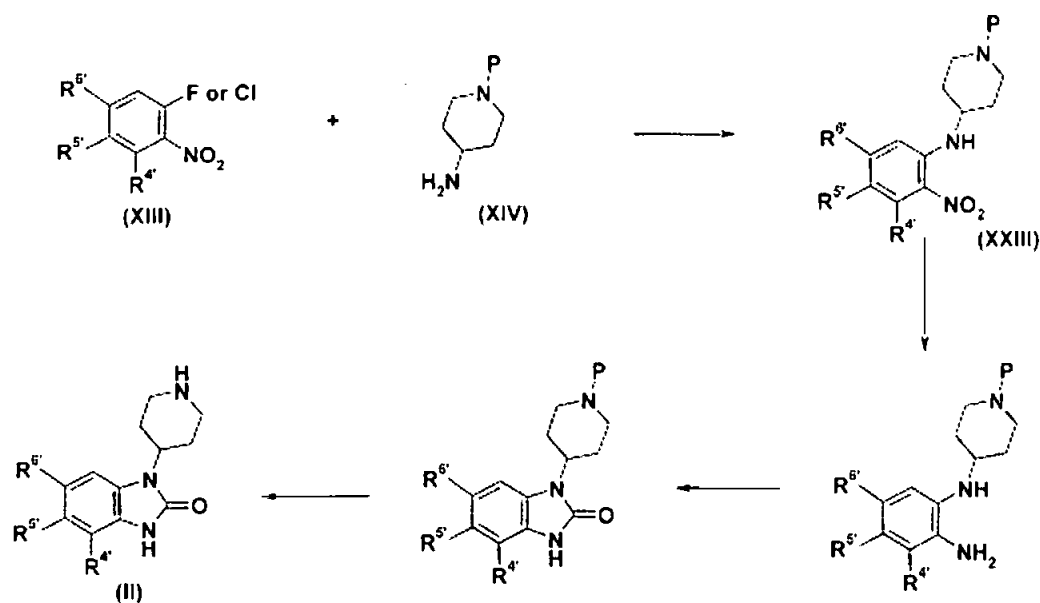
Los compuestos de fórmula (II) se conocen en general en la bibliografía o pueden prepararse mediante varios procesos diferentes, por ejemplo:

25

(a) desplazamiento de un intermedio orto-fluoro u orto-cloro nitrobenzeno (XIII) con la amina (XIV), donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , y P representa un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para dar (XXIII), seguido de reducción del grupo nitro, ciclación usando fosgeno o un equivalente de fosgeno, y desprotección del nitrógeno de la piperidina usando condiciones bibliográficas convencionales (Esquema 1).

35

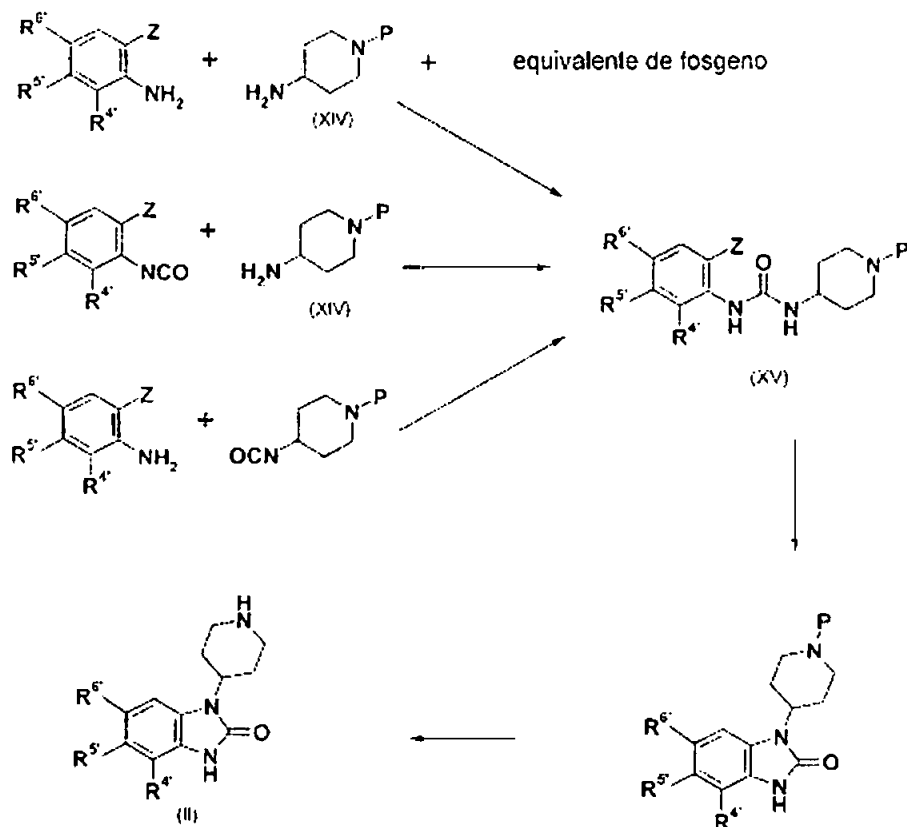
Esquema 1:



Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. El compuesto (XIV) en el que P = Boc está disponible en el mercado.

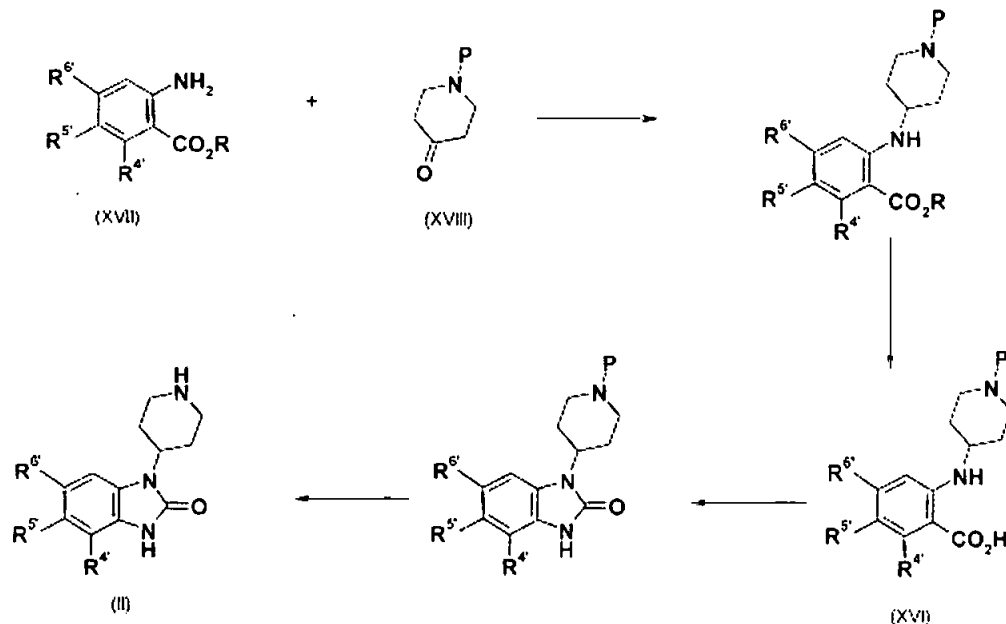
- (b) ciclación catalizada con un metal de un intermedio (XV) seguido de desprotección del nitrógeno de la piperidina, donde R^4 es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxycarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato. Las condiciones de reacción para la ciclación de Buchwald se resumen en el Proceso C.
- La urea (XV) puede prepararse usando cualquiera de los métodos clásicos para formación de urea como se ilustra en el Esquema 2. Los materiales de partida para este proceso están disponibles en el mercado o pueden prepararse usando metodología convencional.

Esquema 2:



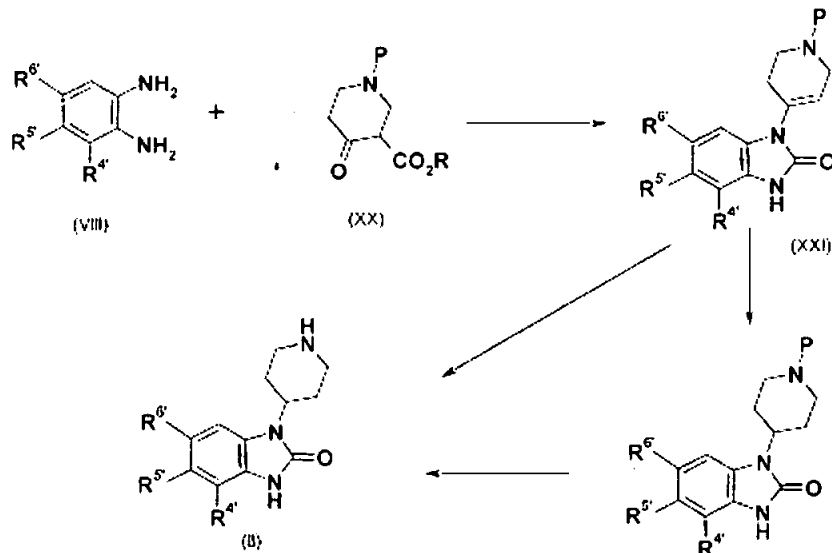
- (c) Redistribución de Curtius de un intermedio (XVI), donde R^4 es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, y R representa H o un grupo alquilo C_{1-5} por ejemplo metilo o etilo, seguido de ciclación intramolecular y desprotección del nitrógeno de la piperidina (Esquema 3). Los materiales de partida ácido o éster antranílico (XVII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. El material de partida piperidona ($R = \text{Boc}$ o bencilo) está disponible en el mercado. La redistribución de Curtius puede realizarse usando las condiciones descritas en el proceso E.

Esquema 3:



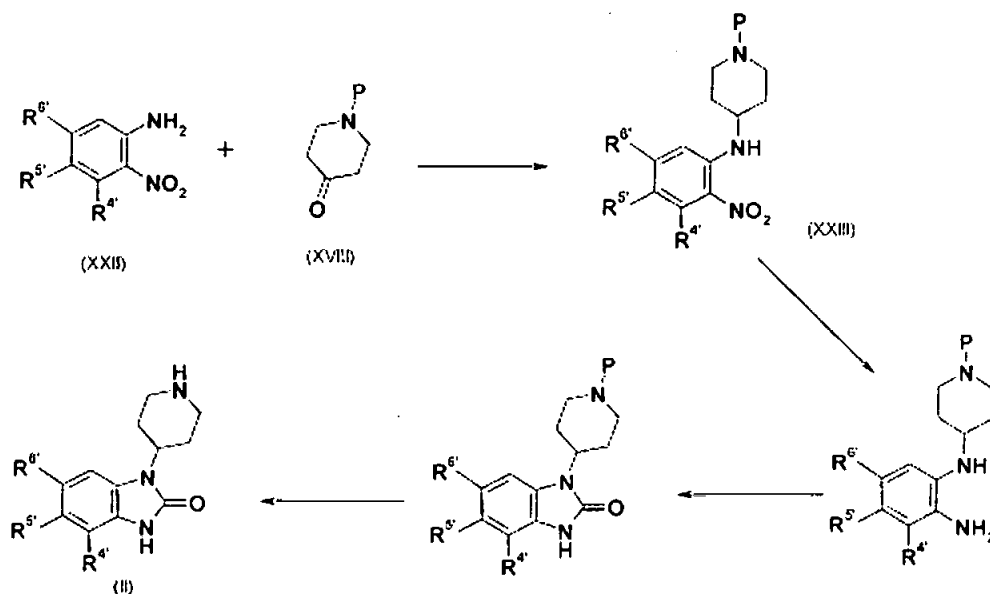
- (d) Condensación de una ortofenilenodiamina (VIII) con una 3-alcoxicarbonil-4-piperidona (XX), donde R^4 es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo y R es un grupo alquilo C_{1-5} (Esquema 4), por calentamiento en un disolvente inerte a una temperatura elevada, para producir el intermedio tetrahidropiridina (XXI). La hidrogenación del doble enlace y la desprotección del nitrógeno de la piperidina pueden realizarse por separado o dependiendo de forma concomitante de la naturaleza precisa del grupo protector P, para producir el producto deseado (II). Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional. Los compuestos de fórmula (XX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional.

Esquema 4:



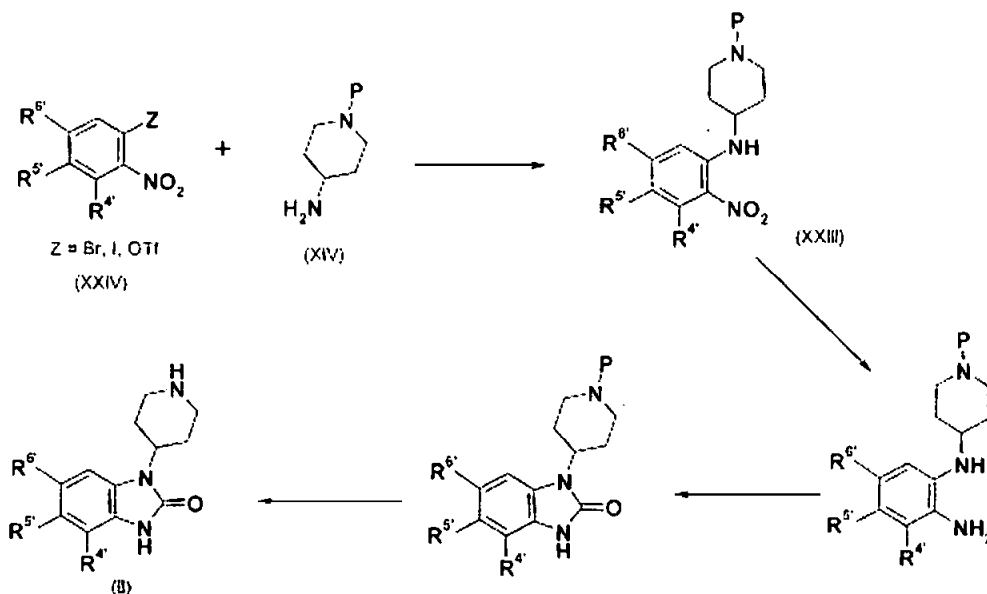
- (e) Alquilación reductora de una ortonitroanilina (XXII) con una 4-piperidona N-
 protegida (XVIII), donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un
 5 grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un
 grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un
 grupo convertible en R^6 , y P representa un grupo protector de nitrógeno por
 ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, usando por ejemplo
 triacetoxiborohidruro sódico para dar el intermedio (XXIII). La reducción del grupo
 10 nitro, seguido de ciclación y desprotección como se ha descrito anteriormente en
 este documento, proporciona el producto deseado (II) (Esquema 5). Los
 compuestos de fórmula (XXII) y (XVIII) están disponibles en el mercado o pueden
 prepararse por metodología convencional.

15 Esquema 5:



- (f) reacción catalizada con un metal entre la amina (XIV) y un compuesto de nitrobenzeno adecuadamente sustituido (XXIV) donde R^4 es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato (Esquema 6).
- Este proceso genera intermedios de fórmula (XXIII) y las reacciones posteriores son similares a las del Esquema 5. Los compuestos de fórmula (XXIV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología conocida. El compuesto (XIV) en el que $P = \text{Boc}$ está disponible en el mercado.

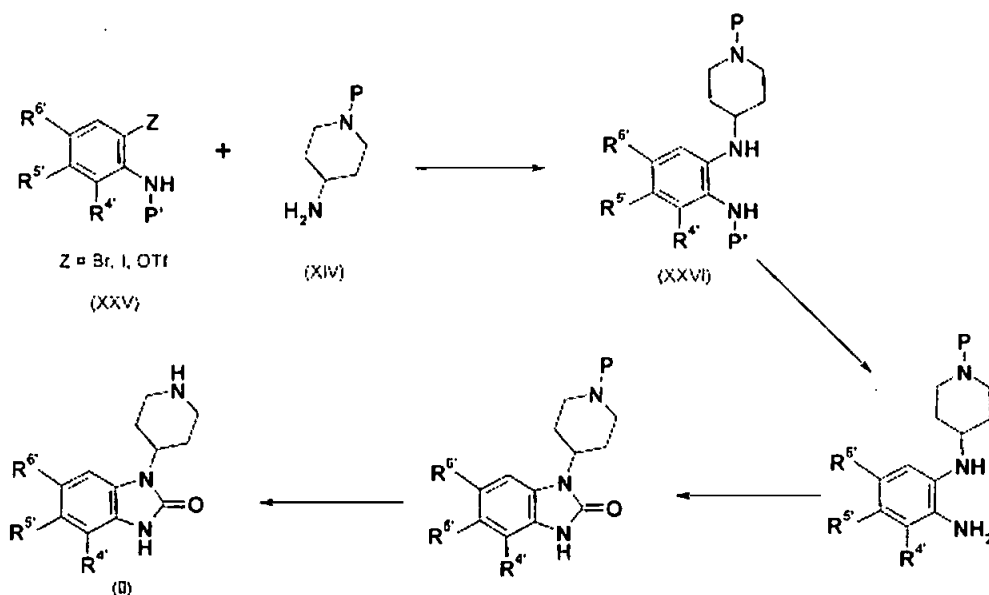
Esquema 6:



- (g) reacción catalizada con un metal entre la amina (XIV) y la anilina protegida (XXV), donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo o benciloxicarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato, para dar el intermedio (XXVI) (Esquema 7). La desprotección de la anilina seguido de la misma secuencia de reacciones que en el Esquema 6 produce el intermedio deseado (II). Los compuestos de fórmula (XXV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología conocida, por ejemplo halogenación orto al grupo anilina. El compuesto (XIV) en el que $P = \text{Boc}$ está disponible en el mercado.

15

Esquema 7:

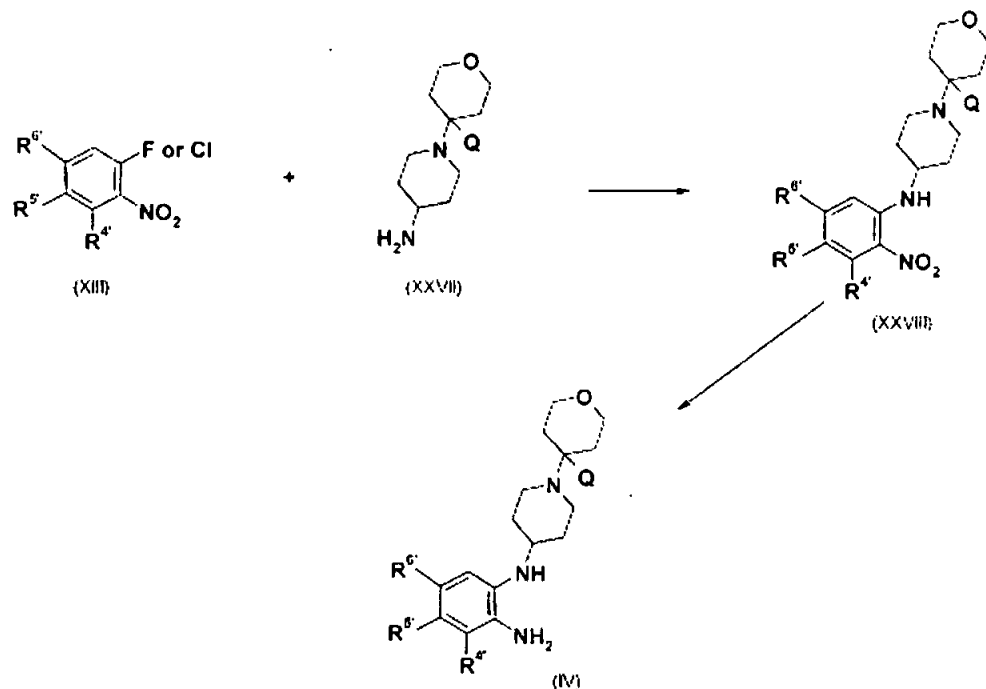


El compuesto de fórmula (III) está disponible en el mercado.

- 5 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante varios procesos diferentes, por ejemplo

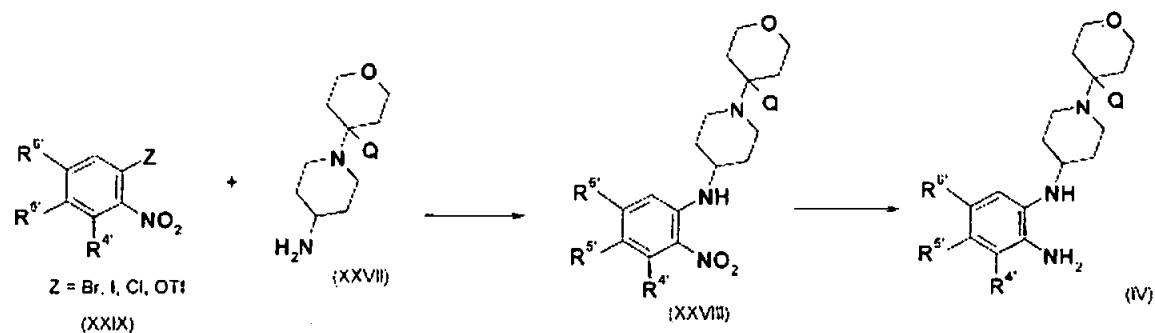
- (h) desplazamiento de un intermedio orto-fluoro u orto-cloro nitrobenzeno (XIII) con la amina (XXVII) para producir el compuesto (XXVIII) donde $\text{R}^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $\text{R}^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $\text{R}^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , seguido de reducción del grupo nitro usando condiciones convencionales, por ejemplo hidrogenación sobre paladio o níquel Raney (Esquema 8).
- 10
- 15 Los compuestos de fórmula (XIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional.

Esquema 8:



- (i) reacción catalizada con un metal de la amina (XXVII) con el nitrobencono orto sustituido (XXIX) para producir el compuesto (XXVIII) donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 (Esquema 9) y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , seguido de las mismas condiciones de reacción que se han expuesto en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula (XXIX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional.

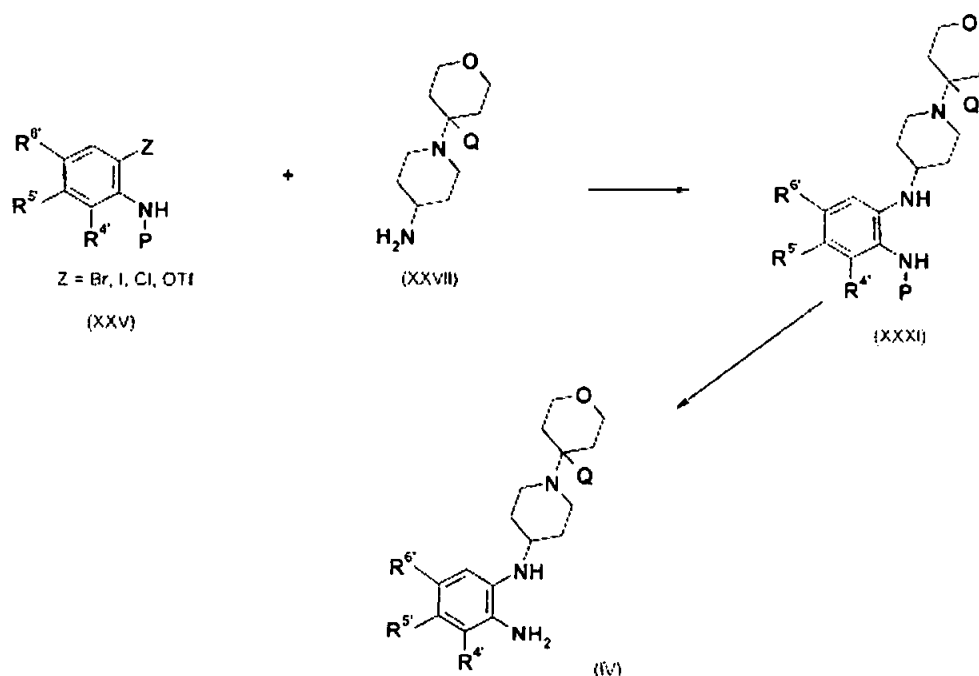
Esquema 9:



- (j) reacción catalizada con un metal de la amina (XXVII) con el derivado de anilina protegido (XXV), donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y P representa un grupo protector de nitrógeno tal como acetilo, trifluoroacetilo, Boc o ftalimida, para producir el compuesto (XXXI) (Esquema 10) seguido de desprotección del grupo anilina. Los compuestos de fórmula (XXV) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por metodología convencional.

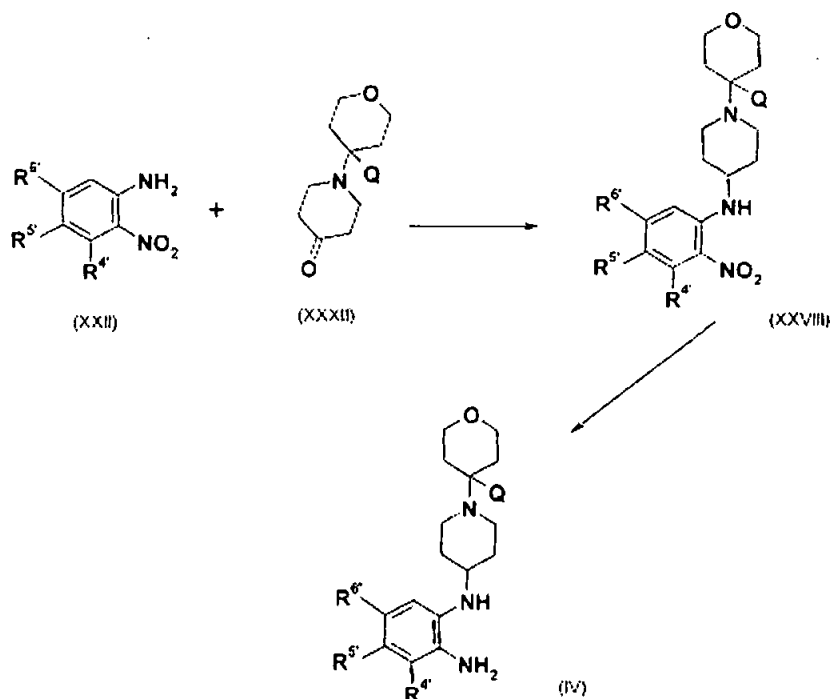
10

Esquema 10:



- (k) Alquilación reductora de una orto nitroanilina (XXII) con la piperidona (XXXII) usando por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano para dar el intermedio (XXVIII) donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , usando por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano para dar el intermedio (XXVIII) (Esquema 11). La reducción del grupo nitro usando, por ejemplo, paladio sobre carbono o níquel Raney produce el intermedio deseado (IV).

Esquema 11:



5

Los compuestos de fórmula (V) están disponibles en el mercado, por ejemplo carbonildiimidazol, fosgeno, solución de fosgeno en tolueno, difosgeno, trifosgeno, 10 cloroformiato de fenilo y carbonato de dietilo.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse mediante una diversidad de procesos, por ejemplo, la formación de urea puede realizarse como se muestra en el Esquema 12

15

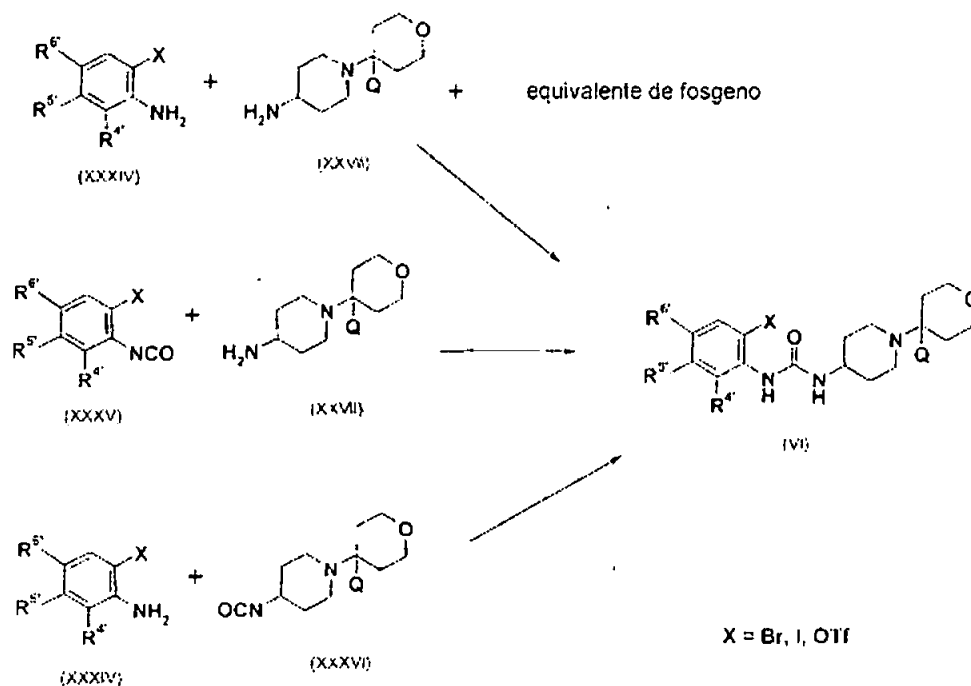
- combinando las dos aminas (XXXIV) y (XXVII) con fosgeno o un equivalente de fosgeno usando condiciones convencionales. Los equivalentes de fosgeno incluyen carbonildiimidazol, difosgeno, trifosgeno y cloroformiato de fenilo
- haciendo reaccionar la amina (XXVII) con el isocianato (XXXV)
- haciendo reaccionar la amina (XXXIV) con el isocianato (XXXVI)

20

0

Los dos isocianatos (XXXV) y (XXXVI) pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes usando metodología convencional para formación de isocianato donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Esquema 12:



10

Los catalizadores de paladio y cobre (VII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse como se describe en la bibliografía (véanse las referencias del Proceso C).

15

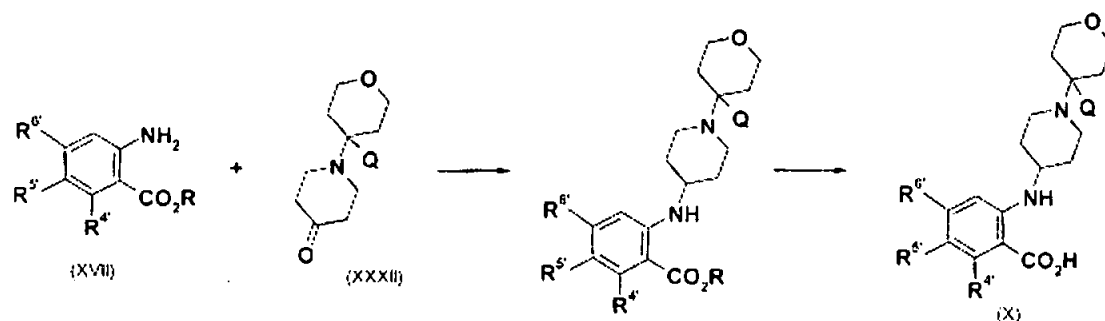
Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante rutas bibliográficas conocidas, por ejemplo reducción de un precursor de mono o dinitrobenceno.

20

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por alquilación reductora de la 3-alcoxicarbonil-4-piperidona con tetrahidopiran-4-ona.

- Los compuestos de fórmula (X) en la que R^4 es un grupo R^4 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido anteriormente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pueden prepararse como se muestra en el Esquema 13. Alquilación reductora de un ácido o éster antranílico (XVII) con la cetona (XXXII), seguido si es apropiado, de hidrólisis del grupo éster.

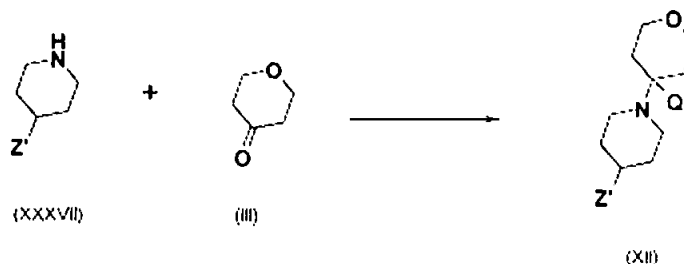
Esquema 13:



- Los compuestos de fórmula (XI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procesos bibliográficos.

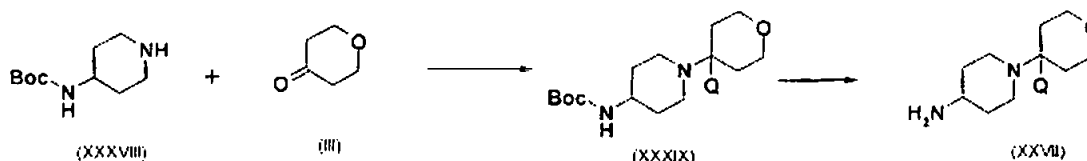
- Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse como se muestra en el Esquema 14, por alquilación reductora de (XXXVII) donde Z' representa Z o un grupo convertible en Z con la cetona (III), y Q = H. La conversión de un grupo hidroxilo Z' en Z = cloro o bromo puede realizarse usando metodología convencional, por ejemplo tratamiento con cloruro de tionilo o trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono.

- Esquema 14:



El compuesto (XXVII) en el que Q = H puede prepararse como se muestra en el Esquema 15. La alquilación reductora de la amina disponible en el mercado (XXXVIII) con la tetrahidropiran-4-ona (III) usando por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico en dicloroetano proporciona el intermedio (XXXIX) que se desprotege usando HCl en etanol o ácido trifluoroacético para producir la amina primaria (XXVII).

10 Esquema 15:



Se espera que los compuestos de fórmula (I) sean útiles en el tratamiento de trastornos psicóticos o alteraciones cognitivas.

15

Los términos que describen las indicaciones usadas en este documento se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la International Classification of Diseases, 10ª Edición (ICD-10). Los diversos subtipos de trastornos mencionados en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

25

Dentro del contexto de la presente invención, el término trastorno psicótico incluye esquizofrenia, incluyendo los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo indiferenciado (295.90)

y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y
5 de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una afección generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por fármacos que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9);

10

Depresión y trastornos del estado de ánimo que incluyen el episodio depresivo principal, episodio maniaco, episodio mixto y el episodio hipomaniaco; trastornos depresivos que incluyen el trastorno depresivo principal, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311); trastornos bipolares que
15 incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (episodios depresivos recurrentes principales con episodios hipomaniacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar especificado no de otra manera (296.80); otros trastornos del estado de ánimo incluyendo los trastornos del estado de ánimo debidos a una afección generalizada (293.83) que comprende los subtipos con manifestaciones
20 depresivas, con episodios de tipo depresivo principal, con manifestaciones maniacas y con manifestaciones mixtas), trastorno del estado de ánimo inducido por fármacos (incluyendo los subtipos con manifestaciones depresivas, con manifestaciones maniacas y con manifestaciones mixtas) y trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296.90);

25

Trastornos de ansiedad incluyendo el trastorno de ansiedad social, ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico (300.22), fobia específica (300.29) incluyendo los subtipos de tipo animal, de tipo medio natural, de tipo sangre-inyección-lesión, de tipo exógeno y de otros
30 tipos), fobia social (300.23), trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), trastorno de estrés postraumático (309.81), trastorno de estrés agudo (308.3), trastorno de ansiedad generalizada (300.02), trastorno de ansiedad debido a una enfermedad generalizada (293.84), trastorno de ansiedad inducido por fármacos, trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00);

35

207

Trastornos relacionados con fármacos incluyendo los trastornos por uso de fármacos tales como la dependencia de fármacos, ansia de fármacos y drogadicción; trastornos inducidos por fármacos tales como la intoxicación por fármacos, abstinencia de drogas, delirio inducido por fármacos, demencia

5 persistente inducida por fármacos, trastorno amnésico persistente inducido por fármacos, trastorno psicótico inducido por fármacos, trastorno del estado de ánimo inducido por fármacos, trastorno de ansiedad inducido por fármacos, disfunción sexual inducida por fármacos, trastorno del sueño inducido por fármacos y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos

10 relacionados con el alcohol tal como la dependencia del alcohol (303.90), alcoholismo (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación de alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo

15 inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastorno no especificado de otra manera relacionado con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con anfetaminas (o similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), abuso de anfetaminas (305.70), intoxicación

20 por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno no especificado de otra manera relacionado

25 con anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno no especificado de otra manera relacionado con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con el cannabis tales como la dependencia del cannabis (304.30), abuso de cannabis (305.20),

30 intoxicación con cannabis (292.89), delirio por intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con el cannabis no especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína tal como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia

35 de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido

por cocaína, trastorno del estado de ánimo inducido por cocaína, trastorno de
 ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno
 del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no
 especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos tal
 como la dependencia de alucinógenos (304.50), adicción a alucinógenos (305.30),
 5 intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción
 persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con
 alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de
 ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos
 10 y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9);
 trastornos relacionados con inhaladores tal como la dependencia de inhaladores
 (304.60), adicción a inhaladores (305.90), intoxicación con inhaladores (292.89),
 delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por
 inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado de
 15 ánimo inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y
 trastorno relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292.9);
 trastornos relacionados con la nicotina tal como la dependencia de la nicotina
 (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no
 especificado de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opioides tal como
 20 la dependencia de opioides (304.00), adicción a opioides (305.50), intoxicación con
 opioides (292.89), abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con
 opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado de ánimo
 inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño
 inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra
 25 manera (292.9); trastornos relacionados con la fenciclidina (o similares a la
 fenciclidina) tal como dependencia de la fenciclidina (o similares a la fenciclidina)
 (304.60), adicción a la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89),
 delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina,
 trastorno del estado de ánimo inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad
 30 inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de
 otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos
 tal como la dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), adicción a
 sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o
 ansiolíticos (292.89), abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0),
 35 delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por

32

abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9); trastorno relacionado con polifármacos tal como la dependencia de polifármacos (304.80); y otros trastornos relacionados con fármacos (o desconocidos) tales como los esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y el óxido nitroso;

Trastornos del sueño incluyendo los trastornos primarios del sueño como por ejemplo los disomnias tales como el insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastorno del ritmo circadiano del sueño (307.45) y disomnio no especificado de otra manera (307.47); trastornos primarios del sueño como por ejemplo los parasomnias tales como el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terror al sueño (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificados de otra manera (307.47); trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental como por ejemplo el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y el hipersomnio relacionado con otro trastorno mental (307.44); trastorno del sueño debido a una afección generalizada; y trastorno del sueño inducido por fármacos incluyendo los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnio, de tipo parasomnio y de tipo mixto;

Trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa (307.1) incluyendo los subtipos de tipo restrictivo y de tipo comer en exceso/vomitarse; bulimia nerviosa (307.51) incluyendo los subtipos de tipo con vómito y de tipo sin vómito; obesidad; trastorno de la alimentación compulsiva; y trastorno de la alimentación no especificado de otra manera (307.50);

Trastorno autista (299.00); Trastorno de falta de atención/hiperactividad incluyendo los subtipos del trastorno de tipo combinado de falta de atención/hiperactividad (314.01), el trastorno de falta de atención/hiperactividad predominantemente de tipo

- de falta de atención (314.00), el trastorno de falta de atención/hiperactividad de tipo impulso hiperactivo (314.01) y trastorno de falta de atención/hiperactividad no especificado de otra manera (314.9); trastorno hipercinético; trastornos del comportamiento destructivo tales como el trastorno de la conducta que incluye los
- 5 subtipos del tipo de comienzo en la infancia (321.81), del tipo de comienzo en la adolescencia (312.82) y de comienzo no especificado (312.89), trastorno provocativo con resistencia (313.81) y trastorno del comportamiento destructivo no especificado de otra manera; y trastornos del tic tales como el trastorno de Tourette (307.23);
- 10 Trastornos de personalidad incluyendo los subtipos del trastorno de personalidad paranoide (301.0), trastorno de personalidad esquizoide (301.20), trastorno de personalidad de tipo esquizoide (301.22), trastorno de personalidad antisocial (301.7), trastorno de personalidad ambigua (301.83), trastorno de personalidad
- 15 histriónica (301.50), trastorno de personalidad narcisista (301.81), trastorno de personalidad huidiza (301.82), trastorno de personalidad dependiente (301.6), trastorno de personalidad obsesiva-compulsiva (301.4) y trastorno de personalidad no especificado de otra manera (301.9); i
- 20 disfunciones sexuales incluyendo los trastornos del deseo sexual tales como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71) y el trastorno de la aversión sexual (302.79); trastorno de la excitación sexual tales como el trastorno de la excitación sexual femenina (302.72) y el trastorno eréctil masculino (302.72); trastornos del
- 25 orgasmo tales como el trastorno del orgasmo femenino (302.73), trastorno del orgasmo masculino (302.74) y la eyaculación precoz (302.75); trastorno del dolor sexual tales como la dispareunia (302.76) y el vaginismo (306.51); la disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); las parafilias tales como el exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotadorismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo travéstico
- 30 (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilias no especificadas de otra manera (302.9); trastornos de identidad sexual tales como el trastorno de identidad sexual en los niños (302.6) y el trastorno de identidad sexual en los adolescentes o en los adultos (302.85); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302.9).
- 35 También es de esperar que los compuestos de Fórmula (I) sean útiles para

potenciar la cognición, incluyendo tanto el tratamiento del propio deterioro cognitivo como el tratamiento del deterioro cognitivo en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psicóticos y estados psicóticos asociados con deterioro cognitivo.

5

En el contexto de la presente invención, la expresión deterioro cognitivo incluye por ejemplo el tratamiento de la alteración de las funciones cognitivas incluyendo trastornos de la atención, orientación, aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de la amnesia global transitoria y la alteración de la memoria relacionada con la edad) y de la función del lenguaje; la alteración cognitiva como resultado de la apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el Sida u otros estados demenciales tales como la demencia multiinfarto, demencia alcohólica, demencia relacionada con el hipotiroidismo y la demencia relacionada con otros trastornos degenerativos tales como la atrofia cerebelar y la esclerosis lateral amiotrófica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden producir disminución cognitiva tales como el delirio o la depresión (estados pseudodemenciales) traumatismo, traumatismo craneal, disminución cognitiva relacionada con la edad, apoplejía, neurodegeneración, por estados inducidos fármacos, agentes neurotóxicos, alteración cognitiva leve, alteración cognitiva relacionada con la edad, alteración cognitiva relacionada con el autismo, síndrome de Down, insuficiencia cognitiva relacionada con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento poselectroconvulsivo; y trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo neuroléptico inducido y las discinesias tardías.

La terapia de la presente invención también puede usarse como un potenciador de la memoria y/o la cognición en seres humanos sanos sin déficits de memoria y/o cognitivos.

30

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo para uso en terapia.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o

solvato del mismo para uso en el tratamiento de una afección que requiere agonismo de un receptor muscarínico M_1 .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno psíquico. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo para uso en el tratamiento de un deterioro cognitivo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que requiere agonismo de un receptor muscarínico M_1 .

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psíquico. La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un deterioro cognitivo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de una afección que requiere agonismo de un receptor muscarínico M_1 , que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno psíquico, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo. La invención también proporciona un método para el tratamiento del deterioro cognitivo, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o

solvato del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos también pueden ser adecuados para combinarse con otros agentes activos, tales como antipsicóticos
5 típicos y atípicos, estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y potenciadores cognitivos para proporcionar un tratamiento mejorado de trastornos psicóticos.

Las terapias de combinación de la invención, por ejemplo, se administran
10 conjuntamente. Por administración coadyuvante se entiende la administración solapada o coincidente de cada uno de los componentes como composiciones farmacéuticas o dispositivos separados. Este régimen de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos se denomina generalmente por los especialistas en la técnica y en este documento administración terapéutica coadyuvante; también
15 se conoce como administración terapéutica aditiva. Dentro del alcance de la presente invención están todos y cada uno de los regímenes de tratamiento donde un paciente recibe una administración terapéutica separada pero solapada o coincidente de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo, un
20 antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo. En una realización de administración terapéutica coadyuvante como se describe en este documento, un paciente típicamente se estabiliza con la administración terapéutica de uno o más de los componentes durante un periodo de tiempo y después recibe la administración de otro
25 componente. Los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos pueden administrarse como tratamiento terapéutico coadyuvante a pacientes que están recibiendo la administración de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo, pero el alcance de
30 la invención también incluye la administración terapéutica coadyuvante de al menos un agente antipsicótico, un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo a pacientes que están recibiendo la administración de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos.

Las terapias de combinación de la invención también pueden administrarse simultáneamente. Por administración simultánea se entiende un régimen de tratamiento en el que los componentes individuales se administran juntos, en forma de una sola composición farmacéutica o dispositivo que comprende o contiene los dos componentes, o como composiciones o dispositivos separados, comprendiendo cada uno de ellos uno de los componentes, administrados simultáneamente. Estas combinaciones de los componentes individuales separados para la combinación simultánea pueden proporcionarse en forma de un kit de partes.

10 Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos a un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de
15 compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos en la preparación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. La invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos para uso para la
20 administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de
25 un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de al menos un agente antipsicótico a un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la preparación de un medicamento para la administración
30 terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos. La invención proporciona adicionalmente al menos un agente antipsicótico para uso para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la
35 administración terapéutica de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los

mismos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica simultánea de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos en combinación con al menos un agente antipsicótico. La invención proporciona adicionalmente el uso de una combinación de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y al menos un agente antipsicótico en la preparación de un medicamento para administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona adicionalmente el uso de compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en la preparación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona adicionalmente compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos para uso para administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona adicionalmente el uso de al menos un agente antipsicótico en la preparación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en el tratamiento de un trastorno psicótico.

20

En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit de partes para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y una o más formas de dosificación adicionales que comprenden cada una un agente antipsicótico para administración terapéutica simultánea.

25

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de un compuesto de la presente invención a un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

30

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para administración

35

terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

La invención además proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para uso en administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo a un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en la preparación de un medicamento para administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para administración terapéutica coadyuvante para el

5 tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención

En un aspecto adicional, la invención proporciona a método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica simultánea de un

10 compuesto de la presente invención en combinación con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

15 La invención proporciona adicionalmente el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, en la preparación de un medicamento para administración terapéutica

20 simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un

25 ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, para administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención en la preparación de un medicamento para administración terapéutica

30 simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

62
1471

La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención para administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención proporciona adicionalmente un compuesto de la presente invención para uso para administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención además proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención además proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo, para administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit de partes para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la presente invención y una o más formas de dosificación adicionales, comprendiendo cada una un ingrediente activo seleccionado entre el grupo constituido por: un estabilizante del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para administración terapéutica simultánea.

Los ejemplos de fármacos antipsicóticos que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación: bloqueantes de los canales de sodio; antagonistas mixtos del receptor 5HT/receptor de dopamina; moduladores positivos de mGluR5; antagonistas de D3; antagonistas de 5HT6; moduladores de receptores nicotínicos alfa-7; inhibidores del transportador de glicina GlyT1; agonista parcial de D2/antagonista de D3/antagonista de H3; moduladores de AMPA; antagonistas de NK3 tales como osanetant y talnetant; un antipsicótico atípico, por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida; 5
10 butirofenonas, tales como haloperidol, pimozida y droperidol; fenotiazinas, tales como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, tifulpromazina, proclorperazina y acetofenazina; tioxantenos, tales como tiotixeno y clorprotixeno; tienobenzodiacepinas; dibenzodiacepinas; benzoisoxazoles; dibenzotiacepinas; imidazolidinonas; benzoisotiazolil-piperazinas; 15 triazina tal como lamotrigina; dibenzoxacepinas, tales como loxapina; dihidroindolonas, tales como molindona; aripirazol; y derivados de los mismos que tienen actividad antipsicótica.

Son ejemplos de nombres comerciales y proveedores de fármacos antipsicóticos seleccionados que pueden ser adecuados para uso en la presente invención, los siguientes: clozapina (disponible con el nombre comercial CLOZARIL®, de Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible con el nombre comercial ZYPREXA®, de Lilly); ziprasidona (disponible con el nombre comercial GEODON®, de Pfizer); risperidona (disponible con el nombre comercial RISPERDAL®, de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible con el nombre comercial SEROQUEL®, de AstraZeneca); sertindol (disponible con el nombre comercial SERLECT®); amisulpride (disponible con el nombre comercial SOLION®, de Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL®, de Ortho-McNeilo); decanoato de haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL decanoate®); lactato de haloperidol (disponible con los nombres comerciales HALDOL® e INTENSOL®); clorpromazina (disponible con el nombre comercial THORAZINE®, de SmithKline Beecham (GSK)); flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®, de Apothecon, Copley, Schering, Teva, y American Pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoato de flufenazina 30 (disponible con el nombre comercial PROLIXIN decanoate®); enantato de 35

flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®); hidrocloreto de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN®); tiotixeno (disponible con el nombre comercial NAVANE®; de Pfizer); hidrocloreto de tiotixeno (disponible con el nombre comercial NAVANE®); trifluoperazina (dihidrocloreto de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina, disponible con el nombre comercial STELAZINE®, de SmithKline Beckman; perfenazina (disponible con el nombre comercial TRILAFON®, de Schering); hidrocloreto de perfenazina y amitriptilina (disponible con el nombre comercial ETRAFON TRILAFON®); tioridazina (disponible con el nombre comercial MELLARIL®, de Novartis, Roxane, HiTech, Teva, y Alparma); molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN®, de Endo); hidrocloreto de molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN®); loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®, de Watson); hidrocloreto de loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®); y succinato de loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE®). Además, pueden usarse benperidol (Glianimon®), perazina (Taxilan®) o melperona (Eunerpan®).

Otros fármacos antipsicóticos adecuados incluyen promazina (disponible con el nombre comercial SPARINE®), trifluorpromazina (disponible con el nombre comercial VESPRIN®), clorprotixeno (disponible con el nombre comercial TARACTAN®), droperidol (disponible con el nombre comercial INAPSINE®), acetofenazina (disponible con el nombre comercial TINDAL®), proclorperazina (disponible con el nombre comercial COMPAZINE®), metotrimeprazina (disponible con el nombre comercial NOZINAN®), pipotiazina (disponible con el nombre comercial PIPOTRIL®), iloperidona, pimozida y flupentixol.

Los fármacos antipsicóticos indicados anteriormente por el nombre comercial también pueden estar disponibles en otros proveedores con un nombre comercial diferente.

30

En un aspecto adicional de la invención, los agentes antipsicóticos adecuados incluyen olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona, talnetant y osanetant.

Los estabilizantes del estado de ánimo que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen litio, valproato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina y tiagabina.

- 5 Los fármacos antidepresivos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen antagonistas de serotonina, antagonistas de CRF-1, antagonistas duales de inhibidor de Cox-2/SSRI; inhibidores triples de la recaptación de dopamina/noradrenalina/serotonina; antagonistas de NK1; antagonistas duales de NK1 y NK2; antagonistas duales de NK1/SSRI;
- 10 antagonistas de NK2; agonistas de serotonina (tales como rauwolscina, yohimbina y metoclopramida); inhibidores de la recaptación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina y sertralina); inhibidores duales de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, reboxetina, duloxetine y milnaciprán); los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina y tranilcipromina); antagonistas de 5HT3 (tales como, por ejemplo, ondansetron y granisetron); y otros
- 15 {tales como bupropión, aminaptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).
- 20

- Los ansiolíticos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen antagonistas de V1b, antagonistas de 5HT7 y benzodiacepinas tales como
- 25 alprazolam y lorazepam.

- Los fármacos para efectos secundarios extrapiramidales que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen anticolinérgicos (tales como benztropina, biperideno, prociclidina y trihexifenidilo), antihistaminas (tales como difenhidramina)
- 30 y dopaminérgicos (tales como amantadina).

- Los potenciadores cognitivos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina), antagonistas de H3 y agonistas de
- 35 receptores muscarínicos M1 (tales como cevimefina).

En una realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención, es un antipsicótico atípico, por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona o amisulprida.

5

En una realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antipsicótico típico, por ejemplo clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, tifulpromazina, pimozida, droperidol, clorprotixeno, molindona o loxapina.

10

En otra realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un estabilizante del estado de ánimo, por ejemplo litio, valpropato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina o tiagabina.

15

En otra realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antidepresivo, por ejemplo un agoista de serotonina (tal como rauwolscina, yohimbina o metoclopramida); un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina o sertralina); un inhibidor doble de serotonina/noradrenalina (tal como venlafaxina, reboxetina, duloxetina o milnacipran); un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (tal como reboxetina); un antidepresivo tricíclico (tal como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina o trimipramina); un inhibidor de monoamina oxidasa (tal como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina o tranilcipromina); u otros (tales como bupropión, aminaptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona o trazodona).

20

25

En otra realización, el ingrediente activo para uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un ansiolítico, por ejemplo una benzodiacepina tal como alprazolam o lorazepam.

30

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica normal. Por lo tanto, la

35

presente invención, en un aspecto adicional, proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento o una sal o solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede usar en el

5 tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en esta memoria.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral (p. ej., intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas

10 deben estar adaptadas de acuerdo con ello.

Los compuestos de fórmula (I) como se han descrito anteriormente en este documento y sus sales o solvatos que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones

15 o emulsiones, comprimidos, cápsulas y grageas.

Una formulación líquida en general, consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal o solvato en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no

20 acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también pueden contener un agente de suspensión, conservante, agente de sabor o colorante.

Una composición en forma de un comprimido se puede preparar usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables usados habitualmente para

25 preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Una composición en forma de una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar

30 gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos habituales y después cargarlos en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos, o aceites, y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

35

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto o sal o solvato en un vehículo acuoso estéril o aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades de una dosis individual o múltiples dosis en forma estéril en un envase cerrado, que puede tener forma de un cartucho o recargarse para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase cerrado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis individuales o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinada a desecharse una vez que se ha terminado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

Las composiciones adecuadas para administración bucal y sublingual incluyen comprimidos, grajeas y pastillas, en los que el principio activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para la administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorios tal como la manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

La composición puede estar en una forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene preferiblemente de 1 a 250 mg (y para la administración parenteral contiene preferiblemente de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo calculado como la base libre.

5

Los compuestos de la invención normalmente se administrarán en un régimen de dosificación diario (para un paciente adulto) de por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 500 mg, tal como entre 10 mg y 400 mg, p. ej. entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, tal como entre 0,1 mg y 50 mg, p. ej. entre 1 y 25 mg del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo calculado como la base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces al día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

15 El componente o los componentes de agente antipsicótico usados en la terapia coadyuvante de la presente invención también pueden administrarse en sus formas ácidas o básicas según sea apropiado o, cuando sea apropiado, como una sal u otro derivado. Todos los solvatos y todas las formas físicas alternativas del agente o agentes antipsicóticos o sus sales o derivados como se describen en este documento, incluyendo pero sin limitación formas cristalinas alternativas, formas amorfas y polimorfos, también están dentro del alcance de esta invención. En el caso del agente o agentes antipsicóticos, las formas y derivados son, por ejemplo, los que están aprobados para administración terapéutica como monoterapias, incluyendo los mencionados anteriormente, pero todas las referencias a agentes antipsicóticos en este documento incluyen todas las sales u otros derivados, y todos los solvatos y formas físicas alternativas de los mismos.

Para administración terapéutica coadyuvante de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o las sales o solvatos y el agente o agentes antipsicóticos o sus sales, derivados o solvatos pueden administrarse, cada uno, en forma pura, pero cada uno de los componentes se formulará, por ejemplo, en cualquier composición farmacéuticamente aceptable y eficaz que proporcione niveles eficaces del componente respectivo en el cuerpo. La elección de las composiciones farmacéuticas más apropiadas para cada componente está dentro de la experiencia en la técnica, y puede ser la misma forma o formas diferentes

para cada uno de los componentes. Las formulaciones adecuadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, polvos, granulados, grageas, supositorios, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones parenterales orales o estériles.

- 5 Para la administración simultánea como una composición combinada de compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes antipsicóticos de acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y solvatos y el agente o agentes antipsicóticos y sus sales, derivados o solvatos pueden administrarse
- 10 conjuntamente en forma pura, pero los componentes combinados se formularán, por ejemplo, en cualquier composición farmacéuticamente aceptable y eficaz que proporcione niveles eficaces de cada uno de los componentes en el cuerpo. La elección de las composiciones farmacéuticas más apropiadas para los componentes combinados está dentro de la experiencia en la técnica. Las
- 15 formulaciones adecuadas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, comprimidos sublinguales, composiciones bucales, cápsulas, polvos, granulados, grageas, supositorios, polvos reconstituibles o preparaciones líquidas tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.
- 20 Para conseguir consistencia de la administración coadyuvante, las composiciones de cada uno de los componentes o de la combinación de los componentes está, por ejemplo, en forma de una dosis unitaria.

25 El término "tratamiento" incluye la profilaxis, cuando ésta es apropiada para la afección o afecciones pertinentes.

Métodos de ensayo biológicos

- 30 Experimentos FLIPR en receptores M_1 para determinar la potencia agonista/antagonista
- Los compuestos de la invención se caracterizaron en un ensayo funcional para determinar su capacidad de activar la ruta de calcio intracelular en células CHO con la expresión estable de receptores muscarínicos humanos usando la tecnología FLIPR (Lector de Placas con Imágenes Fluorométricas). En resumen, se cultivaron
- 35 células CHO-M1 (20.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a 37

grados. Se retiró el medio y se añadieron 30 µl de tampón de carga que contenía colorante FLIPR Calcium 3 (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de la incubación a 37 grados durante 45-60 minutos, se añadieron 10 µl del tampón de ensayo que contenía los compuestos de ensayo a cada pocillo en un instrumento FLIPR. La respuesta de calcio se controló para determinar el agonismo. Después, las placas se incubaron durante otros 10-15 minutos antes de añadir 10 µl de tampón de ensayo que contenía acetilcolina como exposición al agonista. Después se controló la respuesta de calcio de nuevo para determinar el antagonismo del compuesto a acetilcolina. Se realizaron curvas de concentración-respuesta tanto de agonismo como de antagonismo sobre receptores M1 para cada compuesto. Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) donde las curvas se analizaron por un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE50/pCI50 resultantes.

15

Experimentos FLIPR en receptores M₁ para determinar la actividad agonista intrínseca

Para determinar las actividades intrínsecas de compuestos agonistas de M1, se caracterizaron compuestos de la invención en experimentos FLIPR con células U2OS con expresión transitoria de receptores muscarínicos M1 humanos. En resumen, se transdujeron células U2OS con virus M1 BacMam (#) en 2×10^5 /ml de suspensión celular con una relación de virus/célula de 0,1% (v/v). La relación entre virus y células se determinó en experimentos separados por medio de la valoración funcional más apropiada para medir las actividades intrínsecas de agonistas parciales. Después de mezclar con virus en suspensión, las células después se cultivaron (10.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a 37 grados. Después se realizó un experimento FLIPR al día siguiente usando el mismo protocolo que se ha descrito anteriormente para células CHO-M1. Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por medio de un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE50 resultantes. Las actividades intrínsecas de los compuestos agonistas se calcularon como un porcentaje de la respuesta máxima de FLIPR inducida por acetilcolina añadida como control en las mismas placas de compuesto, y se convirtieron en una fracción entre 0 y 1.

35

#: Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z y Romanos. M A. (2004) Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery. *Receptors y Channels* 10 (3-4): 99-109

5

Los compuestos ejemplificados tienen un valor de pCE_{50} de $> 6,0$ en el receptor muscarínico M_1 , y una actividad intrínseca $> 0,5$.

Experimentos FLIPR en receptores M_{2-5} para determinar la selectividad por subtipos de receptores

10

Para determinar la selectividad de los compuestos de la invención frente a otros subtipos de receptores muscarínicos, los compuestos se caracterizaron en experimentos FLIPR en células CHO con expresión estable de receptores muscarínicos humanos M_2 , M_3 , M_4 o M_5 . En el caso de receptores M_2 y M_4 , también se coexpresó la proteína G quimérica Gqi5 para acoplar receptores a la ruta de señalización de calcio. En resumen, las células se cultivaron (20.000/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche a 37 grados. Después se realizó un experimento FLIPR al día siguiente usando el mismo protocolo que se ha descrito anteriormente para células CHO- M_1 . Los resultados se llevaron a una serie de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por medio de un ajuste de curvas no lineal y se calcularon los valores de pCE_{50}/pCI_{50} resultantes.

15

20

Los compuestos ejemplificados son selectivos para el receptor M_1 con respecto a los receptores M_2 , M_3 , M_4 y M_5 , con una selectividad típica (relación de valores de pCE_{50}) de ≥ 10 veces, y en ciertos casos ≥ 100 veces.

25

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

MDAP se refiere a purificación automatizada dirigida a masas usando cromatografía de fase inversa sobre una fase estacionaria C_{18} eluida con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%.

30

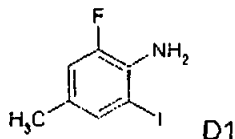
SCX se refiere a una resina de intercambio iónico de ácido sulfónico suministrada por Varian.

35

Todas las reacciones se realizaron en una atmósfera de argón o pueden realizarse en una atmósfera de argón, a menos que se indique otra cosa (por ejemplo, reacciones de hidrogenación).

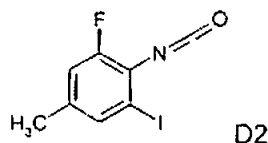
5

Descripción 1. 2-Fluoro-6-yodo-4-metilnilina (D1)



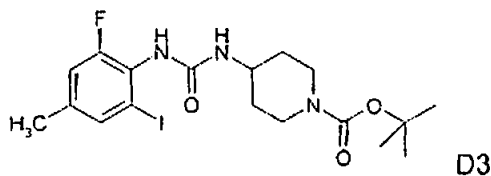
Una solución de 2-fluoro-4-metilnilina (1,0 g, 8 mmol) (adquirida en Avocado, Lancaster o Aldrich) en ácido acético glacial (10 ml) se trató con acetato sódico trihidrato (2,2 g, 16 mmol) y después con monoclóruo de yodo (1,3 g). Después de 10 30 min a temperatura ambiente, se añadieron bicarbonato sódico acuoso/sulfito sódico y éter dietílico y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se evaporó y se cromatógrafió sobre sílice eluyendo con acetato de etilo de 0 a 30% en hexano para dar el compuesto del título, 370 mg.

15 **Descripción 2. 1-Fluoro-3-yodo-2-isocianato-5-metilbenceno (D2)**



Una mezcla de 2-fluoro-6-yodo-4-metilnilina (D1) (370 mg, 1,5 mmol), trifosgeno 20 (150 mg, 0,05 mmol) y dioxano (3 ml) se calentó a reflujo durante 1 h y 15 min y después se enfrió y se evaporó para dar el compuesto del título bruto.

Descripción 3. 4-({[(2-Fluoro-6-yodo-4-metilfenil)amino]-carbonil}amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3)



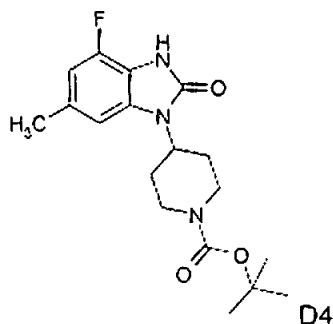
25

Una mezcla del 1-fluoro-3-yodo-2-isocianato-5-metilbenceno bruto de la descripción D2, 4-amino-1-N-Boc-piperidina (200 mg, 1 mmol) y diclorometano (3 ml) se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h y después se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol de 0 a 10% en diclorometano. Otra purificación por MDAP (auto-purificación dirigida a masas) dio el compuesto del título 300 mg.

5

Descripción 4. 4-(4-Fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4)



10

En una atmósfera de argón, se sonicaron una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml), dicloruro de paladio 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (10% en moles, 0,0623 mmol, ~ x 50 mg), Na^tBuO (2 equiv., 1,26 mmol, 121 mg) durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 4-(((2-fluoro-6-yodo-4-metilfenil)amino)carbonil)amino)-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3) (1 equiv., 0,623 mmol, 300 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NH₄Cl (solución saturada) y la solución acuosa obtenida se extrajo repetidamente con acetato de etilo; los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto bruto (250 mg) que se purificó por MDAP para producir el compuesto del título, 30 mg, 11%.

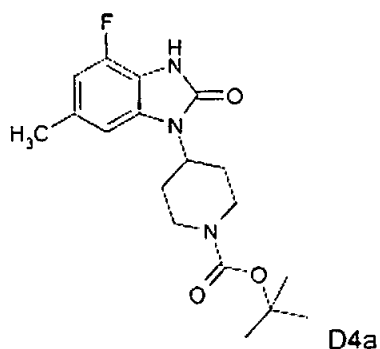
15

20

25

¹H RMN δ (DMSO, 400 MHz) 1,44 (9H, s), 1,68 (2H, d ancho), 2,20 (2H, dddd), 2,32 (3H, s), 2,85 (2H, s ancho), 4,05 (2H, m ancho), 4,30 (1H, m ancho), 6,72 (1H, d), 6,90 (1H, s), 11,3 (1H, s ancho).

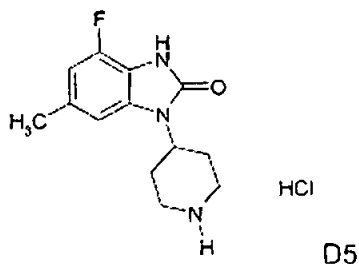
Descripción 4a. Procedimiento de aumento a escala de 4-(4-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4a)



En una atmósfera de argón, se disolvieron bis(3,5,3',5'-dimetoxi-
 5 dibencilidenoacetona)paladio (0) (6% en moles, 1,1 mmol, 0,9 g), 1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno (6% en moles, 0,61 g), Na^tBuO (2 equiv., 36 mmol, ~3,5
 g) en 1,4-dioxano (40 ml) y el sistema se purgó con argón. La mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió 4-(((2-bromo-6-fluoro-4-
 metilfenil)amino)-carbonil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D32)
 10 (7,7 g, 17,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 80°C durante
 1,5 horas y después a 100°C durante 2 horas más; después, la mezcla se enfrió a
 temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica obtenida se
 lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se
 filtraron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó
 15 por cromatografía (acetato de etilo-n-hexano) para producir el compuesto del título,
 4,3 g, 70%, sólido gris pálido, M⁺ - H = 348.

**Descripción 5. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-
 bencimidazol-2-ona (D5).**

20

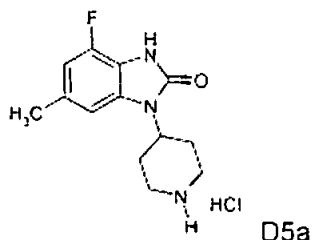


Se disolvió 4-(4-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-
 piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo D4 (0,072 mmol, 25 mg) en diclorometano

(5 ml) y se trató con HCl (3 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, sal monohidrocloruro, $M^+ + H = 250$.

5

Descripción 5a. Procedimiento de aumento a escala. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D5a)



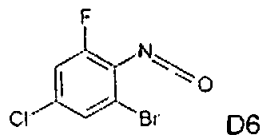
10

Se disolvió 4-(4-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (~12,3 mmol, 4,3 g) (D4a) en diclorometano/metanol (50 ml/20 ml) y se trató con HCl (10 equiv., 0,123 mol, ~30 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente; y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el sólido obtenido se trituyó con éter dietílico para producir el compuesto del título (3,5 g, aproximadamente 12,3 mmol, sólido pardo) en forma de la sal monohidrocloruro, $M^+ + H = 250$.

15

Descripción 6. 1-Bromo-5-cloro-3-fluoro-2-isocianatobenceno (D6).

20

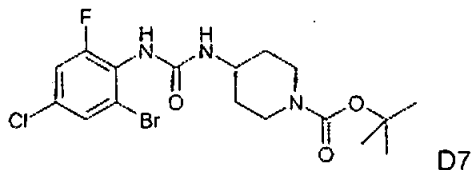


Se mezclaron 2-bromo-4-cloro-6-fluoroanilina (5 mmol, 1,125 g), bis(triclorometil)carbonato (1,7 mmol, 0,50 g) y 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 15 minutos; después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para producir una mezcla de productos (2,2 g) que contenía el compuesto del título, $M^+ + MeO = 283$ (la LC-MS se realizó en metanol).

25

Descripción 7. 4-({[(2-Bromo-4-cloro-6-fluorofenil)amino]-carbonil}amino)-1-

piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D7).

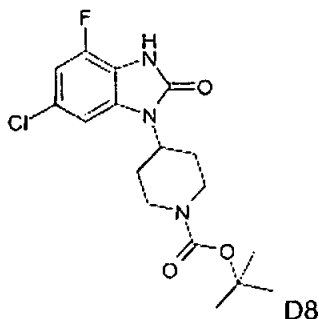


- 5 Se mezclaron 1-bromo-5-cloro-3-fluoro-2-isocianatobenceno (D6) (4,4 mmol, 1,1 g) y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv., 4,4 mmol, 0,88 g). A la mezcla se le añadió diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió THF (5 μ l) a temperatura ambiente durante una hora. Después, el disolvente se evaporó y el material bruto obtenido se purificó por cromatografía para
- 10 producir el compuesto del título, 0,6 g, 30%.

^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz) 1,26 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,77 (2H, dd), 2,86 (2H, s ancho), 3,60 (1H, m), 4,03 (2H, d), 6,48 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,65 (1H, t), 7,78 (1H, s).

15

Descripción 8. 4-(6-Cloro-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D8).

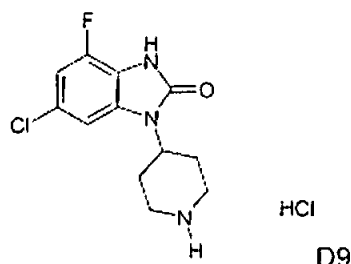


20

- En una atmósfera de argón, se mezclaron 4-(((2-bromo-4-cloro-6-fluorofenil)amino)carbonyl)amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D7) (1,09 mmol, 0,493 g), 1,4-dioxano (4,4 ml), Pd_2dba_3 (0,05 equiv., 0,054 mmol, 50 mg), BINAP (0,055 equiv., 0,059 mmol, 37 mg) y Na^tBuO (1,5 equiv., 1,63 mmol, 157 mg) y la mezcla se calentó a 80°C en una atmósfera de argón durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y la
- 25

solución acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el material bruto se purificó por MDAP. Las fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 15 mg, 3%, $M^+ - H = 368$.

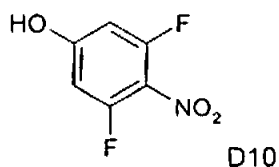
5 Descripción 9. Hidrocloruro de 6-cloro-4-fluoro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D9).



- 10 Se mezclaron 4-(6-cloro-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D8) (0,203 mmol, 75 mg) y HCl (233 microlitros de una solución 4 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, sal monohidrocloruro, conversión completa, $M^+ + H = 270$.

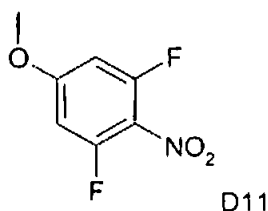
15

Descripción 10. 4-Nitro-3,5-difluorofenol (D10).

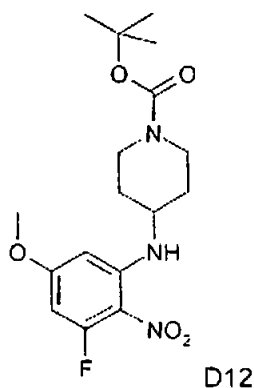


- 20 Una solución de 3,5-difluorofenol (1,3 g, 10 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C se trató con ácido nítrico (al 70%, 0,7 ml, 10 mmol). El baño de refrigeración se retiró y después de 30 min a temperatura ambiente la solución se lavó con agua, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por gel de sílice cromatografía eluyendo con acetato de etilo de 20 a 50% en hexano para producir el compuesto del título, 440 mg.
- 25

^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 6,7 (2H, d) y 11,8 (1H, s a).

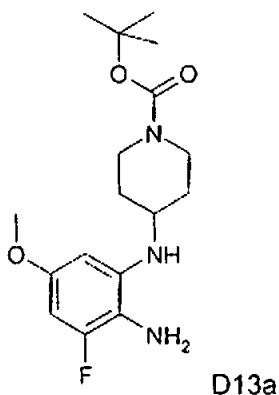
Descripción 11. 4-Nitro-3,5-difluoroanisol (D11).

5 Una mezcla de 4-nitro-3,5-difluorofenol (D10) (440 mg, 2,5 mmol), carbonato potásico (600 mg, 4,6 mmol), yodometano (1 ml) y dimetilformamida (5 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se añadieron acetato de etilo y agua y la solución se lavó con agua, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se
10 evaporó para producir el compuesto del título, aceite pardo pálido, 370 mg.
 ^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 3,9 (3H, s) y 7,1 (2H, d).

Descripción 12. 4-[(2-Nitro-3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12).

15 Se disolvió 4-nitro-3,5-difluoroanisol (D11) (370 mg, 2 mmol) en dimetilformamida seca (3 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (0,4 ml) y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (400 mg, 2 mmol) a temperatura ambiente.
20 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y el residuo se cristalizó en éter dietílico para producir el compuesto del título, 380 mg. $M^+ - H = 368$.

Descripción 13a. 4-[(2-Amino-3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13a).

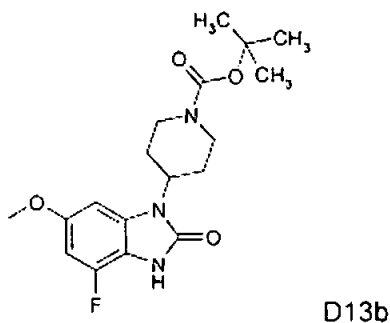


5

Se disolvió 4-[(2-nitro-3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12) (380 mg, 1 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió níquel Raney (suspensión acuosa al 50%, 1 ml) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 40°C y se añadió gota a gota hidrazina monohidrato (0,5 ml). Después de 30 min más, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. El producto se purificó por gel de sílice cromatografía eluyendo con acetato de etilo de 20 a 50% en hexano para producir el compuesto del título, 250 mg. $M^+ - H = 340$.

10

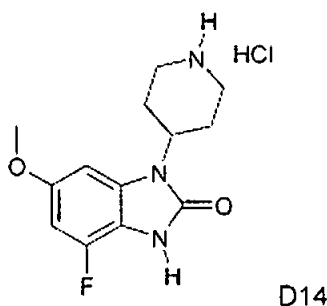
Descripción 13b. 4-(4-Fluoro-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13b)



20 Una mezcla de 4-[(2-amino-3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13a) (230 mg, 0,7 mmol), carbonildiimidazol (150 mg, 1,0 mmol) y

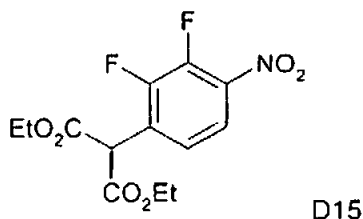
tetrahidrofurano (6 ml) se calentó durante 1 h a 50°C y después se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol de 0 a 10% en diclorometano que contenía amoniaco 0,2 M para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos, 47%, 120 mg, $M^+ - H = 364$.

Descripción 14. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metoxi-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D14).



Se disolvió 4-(4-fluoro-6-metoxi)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13b) (120 mg, 0,33 mmol) en metanol (2 ml) y diclorometano (1 ml) y la mezcla se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se evaporó para dar el compuesto del título, 100 mg. $M^+ - H = 266$.

Descripción 15, 2-(2,3-Difluoro-4-nitrofenil)malonato de dietilo (D15).

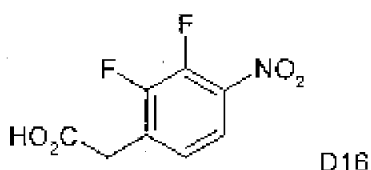


A malonato de dietilo (5,1 g, 32 mmol) en N-metilpirrolidona (50 ml) a 0°C se le añadieron hidruro sódico (1,6 g x 60% en aceite) y después 2,3,4-trifluoronitrobenceno (5,4 g, 31 mmol) en más N-metilpirrolidona (10 ml) a 20°C. Después de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se vertió en cloruro amónico

acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El secado, (MgSO_4), la evaporación y la cromatografía de una muestra de 10% del producto (20 g de sílice con acetato de etilo al 0-25% en hexano) dieron 0,5 g de una mezcla 1:1 del compuesto del título y 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)malonato de dietilo que se usó directamente en D16.

- 5 ^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,2 (6H, m), 4,2 (4H, m), 5,45 y 5,6 (1H, 2 s), 7,5 y 7,8 (1H, 2 m), 8,1 (1H, m).

Descripción 16. Ácido 2,3-difluoro-4-nitrofenilacético (D16).

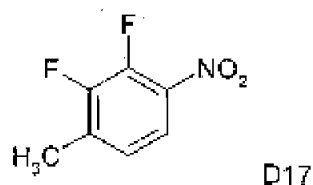


10

La mezcla de 2-(2,3-difluoro-4-nitrofenil)malonato de dietilo y 2-(2,3-difluoro-6-nitrofenil)malonato de dietilo de D15 (0,5 g) se calentó a reflujo con ácido clorhídrico 11 M (5 ml) durante una noche y después se evaporó para dar 320 mg del compuesto del título (sólido amarillo pálido) en forma de una mezcla 1:1 con ácido 2,3-difluoro-6-nitrofenilacético. $M^+ - \text{CO}_2\text{H} = 172$.

15

Descripción 17. 2,3-Difluoro-4-nitrotolueno (D17)



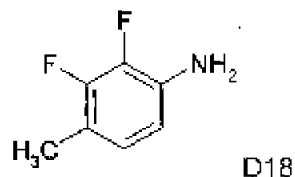
20

La mezcla de ácido 2,3-difluoro-4-nitrofenilacético y ácido 2,3-difluoro-6-nitrofenilacético de D16 (13,5 g) se disolvió en dimetilformamida (100 ml) y se añadió carbonato potásico (8,5 g). Después de agitar a 50°C durante 30 min, la solución enfriada se repartió entre ácido clorhídrico acuoso y hexano. El secado (MgSO_4), la evaporación y la cromatografía (acetato de etilo al 0-5% en hexano, columna de 70 g de sílice) dieron 3,2 g de una mezcla 3:1 del compuesto del título y 2,3-difluoro-6-nitrotolueno.

25

^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 2,4 y 2,5 (3H, m), 7,3 y 7,6 (1H, 2 m), 7,9 (1H, m).

Descripción 18. 2,3-difluoro-4-metilanilina (D18):



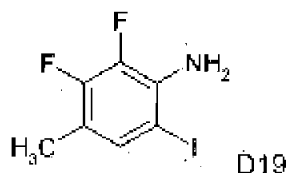
5

La mezcla de 2,3-difluoro-4-aminotolueno y 2,3-difluoro-6-nitrotolueno de D17 (3,2 g, 18 mmol) se disolvió en etanol (50 ml) y se añadió níquel Raney (5 ml x suspensión acuosa al 50%). La mezcla se calentó a 40°C y se añadió en porciones hidrazina hidrato (3,7 ml, 74 mmol) durante 30 min. Después de 1 h más a 40°C, la

10 mezcla se enfrió, se filtró, se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y agua a pH 9. El secado (MgSO_4), la evaporación y la cromatografía (acetato de etilo al 0-25% en hexano) dieron 240 mg del compuesto del título.

^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 2,5 (3H, m), 5,2 (2H, s a), 6,4 (1H, m), 6,7 (1H, m).

15 **Descripción 19. 2,3-Difluoro-6-yodo-4-metilanilina (D19).**



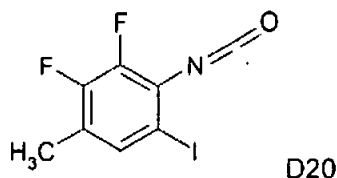
Una solución de 2,3-difluoro-4-metilanilina (D19) (240 mg, 1,7 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se trató con acetato sódico trihidrato (440 mg, 3,2 mmol) y después con monoclورو de yodo (300 mg, 1,8 mmol). Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadieron bicarbonato sódico acuoso/sulfito sódico y éter dietílico y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar el compuesto del

20 título, goma roja oscura (72%), 330 mg.

25 ^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 2,1 (3H, s), 5,2 (2H, s a), 7,3 (1H, d).

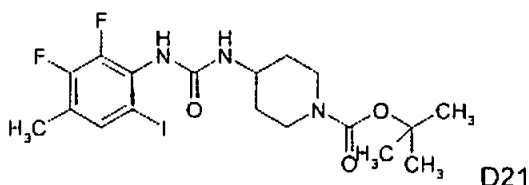
Descripción 20- Isocianato de 2,3-difluoro-6-yodo-4-metilfenilo (D20).

64



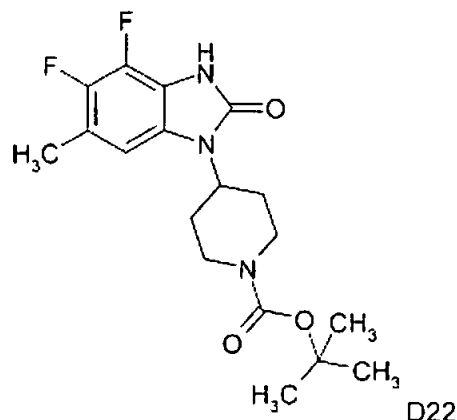
Una mezcla de 2,3-difluoro-6-yodo-4-metilfenilamina D19 (330 mg, 1,2 mmol), trifosgeno (150 mg, 0,5 mmol) y dioxano (5 ml) se calentó a 100°C durante 15 min y después se enfrió y se evaporó para dar el compuesto del título bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

Descripción 21. 4-(((2,3-Difluoro-6-yodo-4-metilfenil)amino)-carbonil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D21).



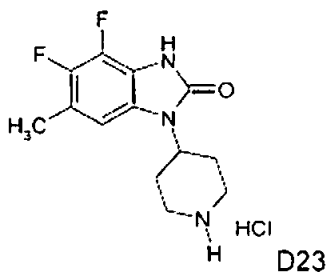
Una mezcla del isocianato de 2,3-difluoro-6-yodo-4-metilfenilo bruto de D20, 4-amino-1-N-Boc-piperidina (480 mg) y diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se evaporó y se purificó directamente por cromatografía sobre 20 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de 10-50% en hexano para dar el compuesto del título, 300 mg. $M^+ - H = 494$.

Descripción 22. 4-(4,5-Difluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D22).



Se disolvió 4-(((2,3-difluoro-6-yodo-4-metilfenil)amino)carbonyl)amino-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo D21 en 1 ml de dioxano. En una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml), Pd_2dba_3 (35 mg, 0,4 mmol), Na^tBuO (120 mg, 1,20 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (21 mg, 0,4 mmol) durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió 4-(((2,3-difluoro-6-yodo-4-metilfenil)amino)carbonyl)amino-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo D21 (300 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NH_4Cl (solución saturada) y se extrajo con acetato de etilo. El secado (MgSO_4), la evaporación y la cristalización en éter dietílico dieron 150 mg del compuesto del título. $M^+ - H = 366$.

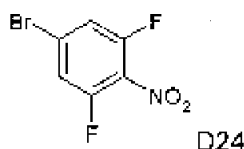
Descripción 23. Hidrocloruro de 4,5-difluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D23).



Se disolvió 4-(4,5-difluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo D22 (150 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se trató con HCl en 1,4-dioxano (1 ml x 4 M) a temperatura ambiente durante 4 h. Después, el disolvente se evaporó para producir el

compuesto del título, 120 mg. $M^+ + H = 268$.

Descripción 24. 5-Bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (D24)



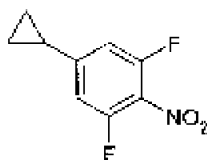
5

A una suspensión de perborato sódico tetrahidrato (1,78 mmol, 0,27 g) en 10 ml de ácido acético agitada a 65°C se le añadió gota a gota una solución de (4-bromo-2,6-difluorofenil)amina (1,78 mmol, 0,42 g, 1 equiv.) en 5 ml de ácido acético durante una hora. La reacción se calentó a 65°C durante 3 días. Se añadió de nuevo perborato sódico tetrahidrato (2 equiv., 3,56 mmol, 0,54 g). Después de 3 horas, se añadió de nuevo perborato sódico tetrahidrato (1 equiv., 1,78 mmol, 0,27 g). De nuevo, se añadió más perborato sódico tetrahidrato (3 equiv., 5,34 mmol, 0,81 g). Después, la reacción se dejó durante una noche a reflujo a 70°C y en una atmósfera de argón. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (acetato de etilo al 4%-n-hexano al 96%) para producir el compuesto del título, 0,29 g, 68%.

15

20 ^1H RMN δ (d^6 DMSO, 400 MHz): 7,964 (2H, d).

Descripción 25. 5-Ciclopropil-1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (D25)



25 Se añadieron 5-bromo-1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (D24, 560 mg, 2,35 mmol), ácido ciclopropilborónico (1 equiv., 2,35 mmol, 0,2 g), K_3PO_4 (3 equiv., 7,1 mmol, 1,50 g), NaBr (1 equiv., 2,35 mmol, 0,24 g) y $Pd(PPh_3)_4$ (280 mg) a 3 ml de tolueno seco y la mezcla se calentó con microondas a 160°C durante 40 minutos. Después, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los

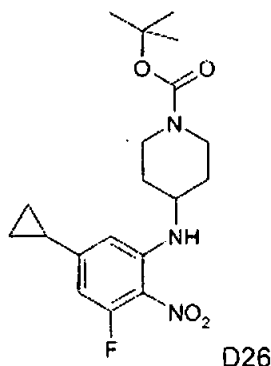
30 extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente

168

se evaporó para producir 660 mg del producto pardo bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter dietílico al 5-20%-éter de petróleo 40-60°) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 300 mg, 64%.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz): 1,37 (2H, m), 1,60 (2H, m), 2,55 (1H, m), 7,71 (2H, d).

Descripción 26, 4-[(5-Ciclopropil-3-fluoro-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26)



10

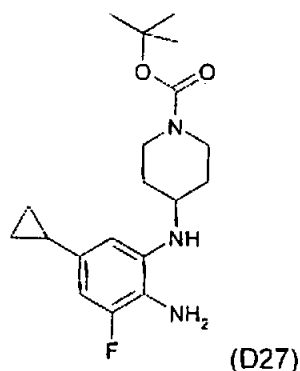
A una solución de 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 equiv., 1,51 mmol, 302 mg) en dimetilformamida seca (10 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (1 equiv., 1,51 mmol, 0,26 ml) y 5-ciclopropil-1,3-difluoro-2-nitrobenceno (D25, 1 equiv., 1,51 mmol, 300 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón a 120°C durante una noche. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (10 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron alternativamente con agua y salmuera (5 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto bruto que se purificó por cromatografía (acetato de etilo al 30%-n-hexano al 60%) para producir el compuesto del título; 300 g, 0,79 mmol, 52%, M⁺ - H = 378.

Descripción 27, 4-[(2-Amino-5-ciclopropil-3-fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D27)

25

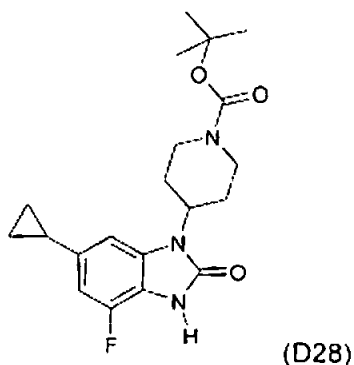
68

68



Se disolvió 4-[(5-ciclopropil-3-fluoro-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26, 0,8 mmol, 300 mg) en MeOH (15 ml) y se redujo con un
 5 aparato THALIS H-CUBE (adquirido en Asynt) usando un cartucho de paladio. El proceso produjo 280 mg del compuesto del título, conversión completa, $M^+ - \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 = 250$.

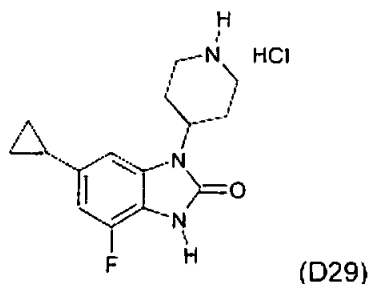
10 **Descripción 28. 4-(6-Ciclopropil-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D28)**



Se disolvió 4-[(2-amino-5-ciclopropil-3-fluorofenil)amino]-1-piperidina-carboxilato de
 15 1,1-dimetiletilo (D27, 0,80 mmol, 280 mg) en 4 ml de tetrahidrofurano y CDI (1,1'-(oxometanodiil)bis-1H-imidazol) (2,5 equiv., 2,0 mmol, 0,33 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante una noche en una atmósfera de argón. Se añadió más CDI (1 equiv., 0,13 g, 0,80 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el
 20 disolvente se evaporó para producir el compuesto bruto que se purificó por

cromatografía (acetato de etilo (50)-n-hexano (50)) para producir el compuesto del título, 102 mg, 36%, $M^+ - H = 374$.

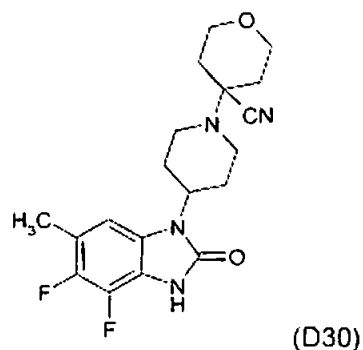
5 Descripción 29. Hidrocloruro de 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D29)



10 Se disolvió 4-(6-ciclopropil-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D28, 0,28 mmol, 107 mg) en 1 ml de diclorometano, la mezcla se trató con HCl (1 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 100 mg, 0,32 mmol, conversión completa, $M^+ + H = 276$.

15

Descripción 30. 4,5-Difluoro-6-metil-1-[1-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D30)



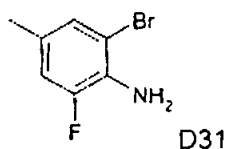
20 Se convirtió hidrocloruro de 4,5-difluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D23, 90 mg, 0,3 mmol) en su base libre usando SCX, y después ésta se mezcló con tetrahidro-4H-piran-4-ona (100 mg, 1,2 mmol), acetona cianohidrina (100 mg, 1,2 mmol), sulfato de magnesio (0,33 g) y dimetilacetamida (1 ml). La mezcla se agitó en una corriente lenta de argón a 60°C durante una noche y

1/1

después se repartió entre agua y diclorometano. El secado y la evaporación dieron el compuesto del título cristalino en éter dietílico, 70 mg.

¹H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1,6-1,8 (4H, m), 2,1 – 2,4 (8H, m), 2,3 (3H, d), 3,2-3,5 (4H, m), 3,9 (1H, d), 4,2 (1H, m), 7,0 (1H, m).

Descripción 31. 2-Bromo-6-fluoro-4-metilanilina (D31)



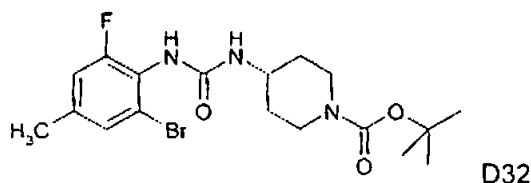
10 Una solución agitada de 4-metil-2-fluoroanilina (15 g, 0,12 mol) en ácido acético (120 ml) a 15°C en una atmósfera de argón se trató en porciones durante 20 minutos con N-bromosuccinimida sólida (24 g, 0,135 mol), después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). El extracto combinado

15 se lavó con agua (2 x 500 ml) y después con un exceso de solución de Na₂CO₃ al 10% (400 ml). La solución de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite rojo oscuro (24,0 g, 98%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 2,22 (3H, s), 3,95 (2H, s a), 6,78 (1H, d), 7,02 (1H, s).

20

Descripción 32. 4-(((2-Bromo-6-fluoro-4-metilfenil)-amino]carbonil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D32)



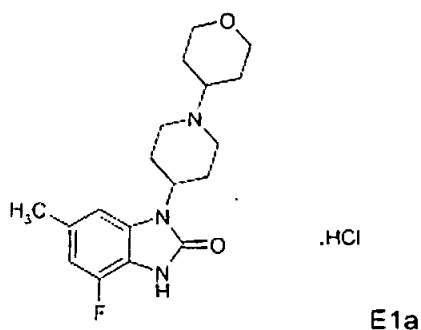
25

Se disolvió 2-bromo-6-fluoro-4-metilanilina (5,2 g, 25,5 mmol) (D31) en 1,4-dioxano (40 ml), se añadió bis(triclorometil)carbonato (9,3 mmol, ~2,7 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 60°C durante 15 minutos y después se llevó a 100°C durante 15 minutos más. Después, la mezcla se enfrió a temperatura

ambiente, se filtró y el disolvente se evaporó minuciosamente; el material bruto se redisolvió en diclorometano (40 ml) y se añadió muy lentamente 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2 equiv., 51 mmol, ~10,2 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después el disolvente se evaporó totalmente y después el material bruto se dejó al vacío durante 10 minutos; se añadió de nuevo diclorometano y la mezcla obtenida se filtró para producir un sólido que fue la primera extracción (5,2 g) del producto deseado; el disolvente se evaporó del filtrado orgánico y la mezcla obtenida se re-disolvió en diclorometano y se filtró de nuevo para producir la segunda extracción (1 g) del producto deseado; el disolvente se evaporó del filtrado orgánico y la mezcla obtenida se re-disolvió en éter dietílico, se filtró de nuevo y se lavó con metanol y después con éter dietílico para producir la tercera extracción (1,5 g) del producto deseado. Las tres extracciones se combinaron para producir 7,7 g del compuesto del título, 70%, $M^+ + H = 432$.

15

Ejemplo 1a. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E1a).



20

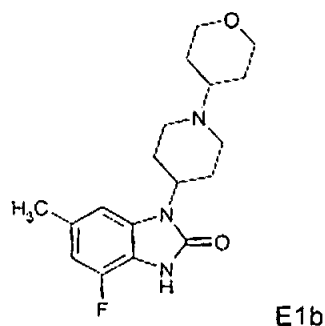
Se disolvió hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D5) (0,072 mmol, 21 mg) en diclorometano (2 ml), se añadieron trietilamina (3 equiv., 0,216 mmol, 30 microlitros) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (7 equiv., 0,5 mmol, 47 microlitros) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos; se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7 equiv., 0,5 mmol, 106 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 (solución saturada) y se diluyó con diclorometano; las dos fases se separaron y el disolvente orgánico se evaporó para producir el producto bruto. El material bruto obtenido se disolvió en

25

1,2-dicloroetano (3 ml), se añadieron de nuevo trietilamina (3 equiv., 0,216 mmol, 30 microlitros) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (7 equiv., 0,5 mmol, 47 microlitros) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos; después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7 equiv., 0,5 mmol, 106 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ (solución saturada) y se diluyó con diclorometano; las dos fases se separaron y el disolvente orgánico se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía (metanol-NH₃-diclorometano) para producir 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 10 mg, 42%, M⁺ + H = 334, que se convirtió en la sal HCl usando HCl 1 M en éter dietílico.

¹H RMN δ (DMSO, 400 MHz, sal HCl) 1,74 (2H, m), 1,91 (2H, d), 2,03 (2H, d), 2,34 (3H, s), 2,80 (2H, c), 3,17 (3H, m), 3,34 (2H, m), 4,00 (2H, dd), 4,56 (1H, m), 6,75 (1H, d), 7,31 (1H, s), 10,5 (1H, s ancho), 11,35 (1H, s ancho); señales restantes de ¹H no discernibles por el espectro

Ejemplo 1 b. Procedimiento de aumento a escala usando un proceso alternativo. Base libre de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E1b)



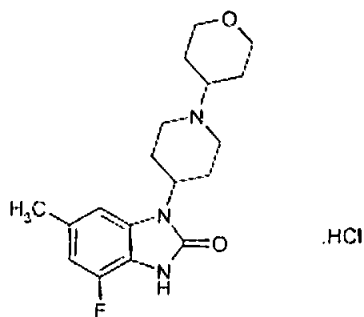
Se disolvió 4-fluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (12,5 mmol, 3,6 g) (D5a) en diclorometano (50 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (3 equiv., 37,6 mmol, ~6,4 ml) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (4 equiv., 50 mmol, ~5 g) en ese orden a temperatura ambiente; se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3 equiv., 37,6 mmol, ~8 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano

174

(100 ml) y se inactivó con NaHCO_3 (solución acuosa saturada); se añadió metanol para disolver el sólido que se desarrolló en la capa orgánica; las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x); los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó para producir 3,8 g, 92%. El material se trituro con éter dietílico y se filtró para producir 3,6 g del compuesto del título. Éste se disolvió en MeOH/DCM y se añadieron 2 equiv. de HCl (1 M en Et_2O). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, el disolvente se evaporó y el sólido se trituro con Et_2O para producir otra extracción, 3,8 g, sólido gris pálido.

^1H RMN δ (DMSO, 600 MHz, base libre) 1,45 (2H, m), 1,70 (4H, m), 2,25 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,48 (1H, m), 3,01 (2H, m), 3,33 (2H, t), 3,88 (2H, m), 4,12 (1H, m), 6,65 (1H, d), 6,88 (1H, s) y 11,3 (1H, s a).

Ejemplo 1c. Procedimiento de aumento a escala. Hidrocloruro de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (E1c)



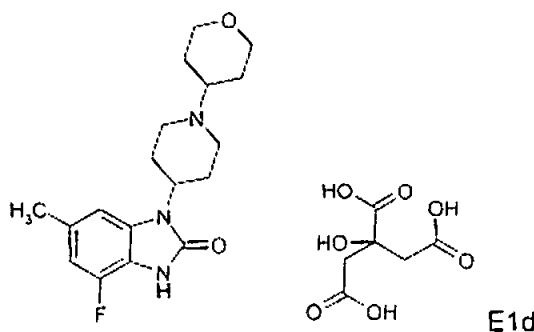
20

Se suspendió la base libre de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (102,73 mmol, 34,25 g, 1 en peso) en metanol (10 vol. 342 ml). Se añadió gota a gota HCl 1 M en éter dietílico (154 ml, 1,5 equiv.) durante 20 min. La suspensión se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron y el sólido se trituro en éter dietílico (14,5 vol., 500 ml) durante 20 min. El éter dietílico se decantó y el sólido blanco se secó a alto vacío a 40°C durante una noche. Se descubrió MeOH residual (7% p/p por RMN). El sólido se secó a alto vacío durante una noche a 40°C. El sólido se trituro en éter dietílico (14,5 vol, 500 ml), se filtró y se secó de nuevo

en el horno a 40°C/alto vacío durante 4 horas, después a 60°C durante una noche y después a 80°C durante dos horas. 36,1 g, 95%.

¹H RMN δ (DMSO, 600 MHz, hidroclicloruro) 1,69 (2H, m), 1,89 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,67 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,57 (2H, m), 3,98 (2H, m), 4,52 (1H, m), 6,75 (1H, d), 7,15 (1H, s a), 9,95 (1H, m) y 11,36 (1H, s).

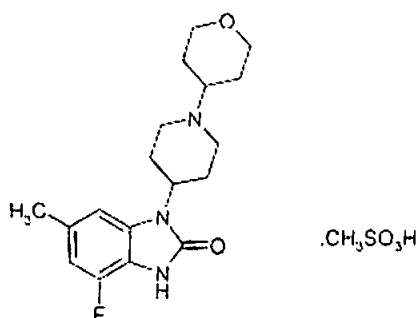
Ejemplo 1d. Monocitrato de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E1d).



Se pesó la base libre de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (1,499 mmol, 500 mg, 1 en peso) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se añadió ácido cítrico (1 equiv., 1,499 mmol, 288 mg). Se añadió acetonitrilo (95 vol. 47,5 ml), se obtuvo una suspensión blanca y no se alcanzó la disolución con calentamiento usando una pistola de aire caliente. La suspensión se agitó magnéticamente a 35°C durante cuatro días en una atmósfera de nitrógeno. El sólido se enfrió, se aisló por filtración al vacío y se lavó con acetonitrilo (10 vol. 5 ml). El sólido (1,0 g no secado) se recombinó con las aguas madre más acetonitrilo (29 vol., 14,5 ml) y se añadió n-propanol (22 vol. 11 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se aisló por filtración al vacío y se lavó con acetonitrilo (10 vol, 5 ml). El sólido blanco se secó al vacío a 60°C durante 25 horas. 506 mg, 64%.

¹H RMN δ (DMSO, 400 MHz, citrato) 1,60 (2H, m), 1,86 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,50 (2H, m), 2,56 (2H, d), 2,64 (2H, d), 2,79 (2H, m), 3,04 (1H, m), 3,32 (4H, m), 3,98 (2H, dd), 4,33 (1H, t), 6,75 (1H, d), 6,93 (1H, m), 11,27 (3H, m) y 11,29 (1H, s)

Ejemplo 1e. Metanosulfonato de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E1e).

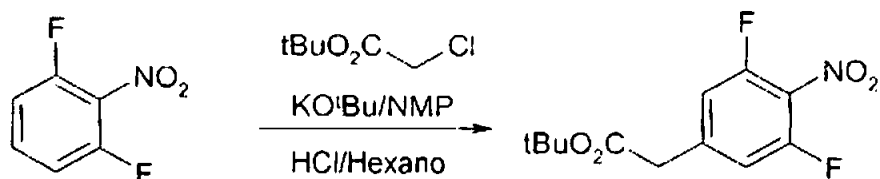


E1e

- Se pesó la base libre de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (1,499 mmol, 500 mg, 1 en peso) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se añadieron acetonitrilo (95 vol., 47,5 ml) y n-propanol (80 vol., 40 ml), dando una suspensión blanca. Se pipeteó ácido metanosulfónico (1 equiv., 1,499 mmol, 97 µl) en el matraz. Los contenidos del matraz se calentaron usando una pistola de aire caliente - la suspensión se disolvió y se formó un precipitado blanco. El precipitado se agitó magnéticamente a 35°C durante cuatro días en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se aisló por filtración al vacío y se lavó con acetonitrilo (10 vol. 5 ml). El sólido blanco se secó a alto vacío a 60°C durante 25 horas. 561 mg, 87%, sólido blanco.
- ¹H RMN δ (DMSO, 500 MHz, sal metanosulfonato) 1,69 (2H, m), 1,96 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,64 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,62 (2H, d), 3,98 (2H, d), 4,52 (1H, m), 6,75 (1H, d), 6,96 (1H, s a), 9,25 (1H, m) y 11,36 (1H, s).
- Ejemplo 1f. Método alternativo para 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona**

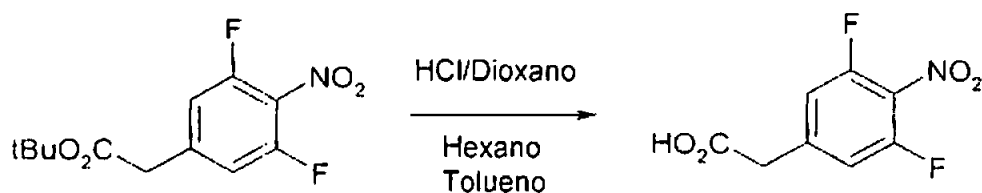
Etapas 1 Preparación de (3,5-difluoro-4-nitrofenil)acetato de 1,1-dimetiletilo

172



Una mezcla de *terc*-butóxido potásico (248 g) en NMP (2000 ml) se enfrió en una atmósfera de nitrógeno a -20°C . Se añadió lentamente una mezcla de 2,6-difluoronitrobenceno (100 g) y cloroacetato de *terc*-butilo (160 g) en NMP (2000 ml) de -10°C a -20°C durante 1,5 horas. Después de 30 minutos, se añadió una porción más de *terc*-butóxido potásico (88 g). La masa de la reacción se interrumpió en 1600 ml de HCl 2 M y 1 kg de hielo picado, después se añadieron 2000 ml de hexano y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con hexano (2 x 1500 ml). Las capas de hexano combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 1000 ml), después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se filtraron y se lavaron con 200 ml de hexano. Después, la solución se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un líquido pardo (152 g).

Etapa 2 Preparación de ácido (3,5-difluoro-4-nitrofenil)acético



20

25

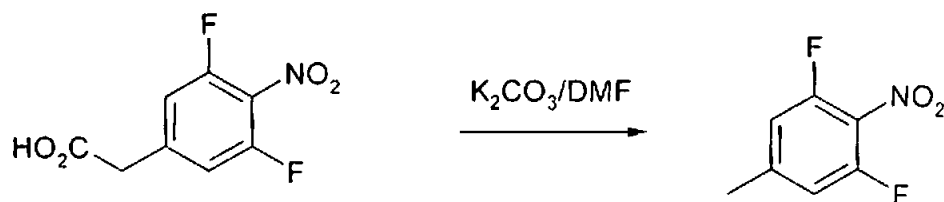
Se agitaron (3,5-difluoro-4-nitrofenil)acetato de 1,1-dimetiletilo (150 g) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (1150 ml) durante 18 h a aproximadamente 25°C . Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla para retirar el exceso de HCl durante 7 horas y después la mezcla se concentró. El tolueno (300 ml) se retiró por destilación y después el residuo se agitó con hexano (300 ml) durante 10 minutos. El hexano se retiró por decantación, el residuo se agitó

con hexano (150 ml) durante 10 minutos y después el hexano se retiró por decantación. El residuo se agitó con tolueno (450 ml) durante 2 horas a aproximadamente 25°C. El sólido se filtró, se lavó con 1:1 de tolueno/hexano (300 ml) y después se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un polvo pardo fino (41,5 g).

300 MHz RMN en DMSO-d₆. DMSO-d₅ como referencia a 2,5 ppm.

δ (ppm): 3,78 (2H) s; 7,44 (2H) d;

Etapa 3 Preparación de 1,3-difluoro-5-metil-2-nitrobenceno

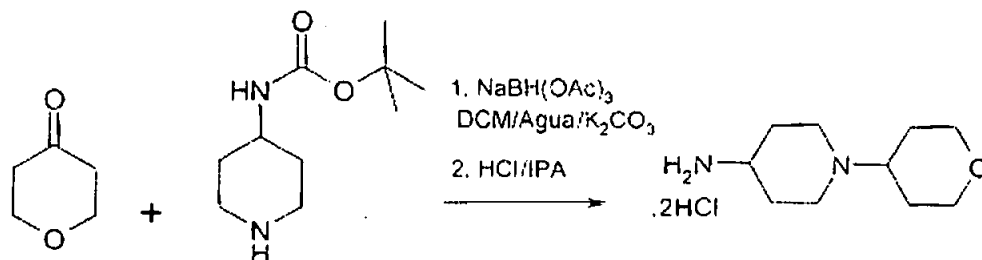


Una mezcla de ácido (3,5-difluoro-4-nitrofenil)acético (41 g), carbonato potásico (24,6 g) y DMF (205 ml) se calentó lentamente a aproximadamente 50°C durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió a aproximadamente 25°C, se interrumpió en HCl 2 M (1025 ml) y hexano (400 ml) y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con hexano (400 ml). Las capas de hexano combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 200 ml), después se secaron con sulfato sódico anhidro y la solución se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido con un bajo punto de fusión (26 g).

300 MHz RMN en CDCl₃. TMS como referencia a 0,0 ppm.

δ (ppm): 2,44 (3H) s; 6,91 (2H) d

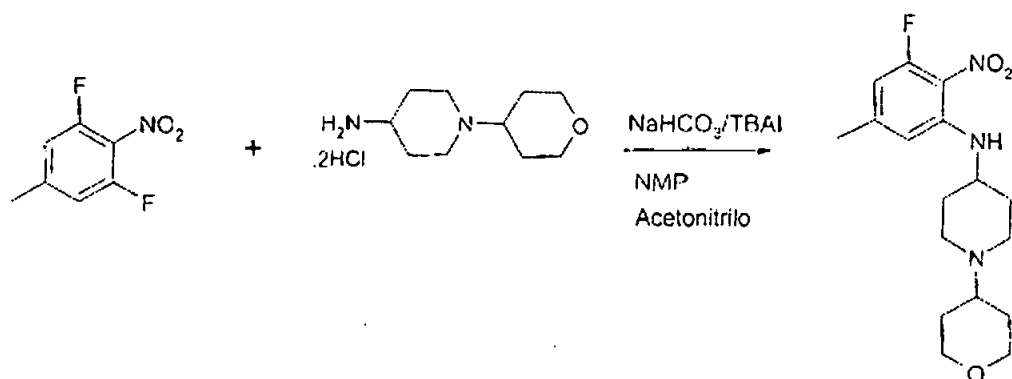
Etapa 4 Preparación de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina, dihidrocloruro



A una solución de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (50 g) se le añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (35,75 g) en DCM seco (1000 ml) y después se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (141 g) durante 10 minutos a aproximadamente 25°C. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 30 horas y después se enfrió a 0°C. Se añadió en porciones agua (107 ml) durante 20 minutos seguido de carbonato potásico acuoso saturado (178 ml) y salmuera saturada (178 g en 178 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos a aproximadamente 25°C, después las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada (3 x 214 ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, la capa orgánica se concentró y el residuo se trató con 100 ml de isopropanol y se reconcentró. El residuo se calentó lentamente a reflujo con HCl al 11% en isopropanol (200 ml) durante 2 horas y después se enfrió a aproximadamente 25°C. El sólido se filtró y la suspensión se lavó con éter dietílico (100 ml) y después se secó a alto vacío para dar el producto del título (43 g).

300 MHz RMN en D₂O. Señal de HDO como referencia a 4,70 ppm.
 δ (ppm): 1,72(2H) m; 1,88 (2H) m; 1,99 (2H) m; 2,29 (2H) m; 3,08 (2H) m; 3,40 (4H) m; 3,65 (2H) m; 4,02 (2H) m

Etapa 5 Preparación de N-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina

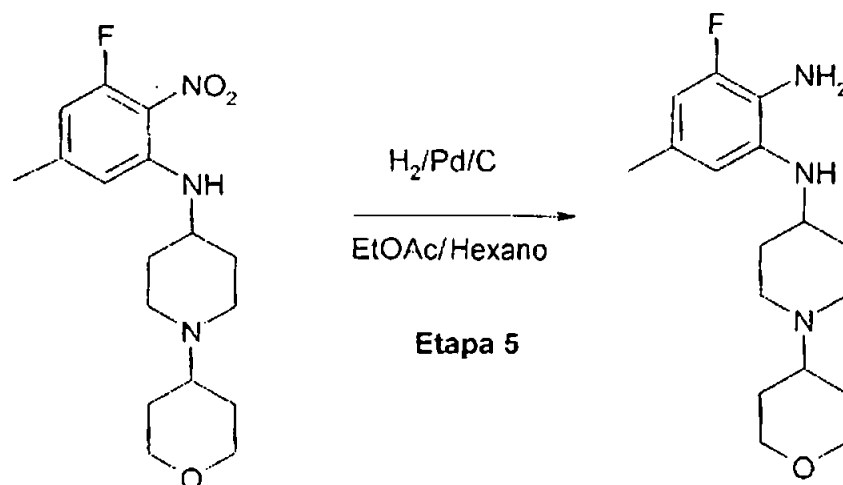


Una mezcla de 1,3-difluoro-5-metil-2-nitrobenzeno (1 g), 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina, dihidrocloruro (1,63 g), bicarbonato sódico (1,94 g) y yoduro de tetrabutilamonio (100 mg) en NMP (15 ml) se calentó lentamente a aproximadamente 50°C durante 3 horas. Después de enfriar a aproximadamente 25°C, la mezcla de reacción se añadió a acetato de etilo (15 ml) y salmuera saturada (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Después, las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera saturada (4 x 4 ml), se secaron con 2 g de sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo se calentó con acetonitrilo (4 ml) a aproximadamente 60°C para dar una solución, después se enfrió de 0 a 5°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo enfriado (2 ml) y después se secó a 40-45°C a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja (0,83 g).

300 MHz RMN en CDCl₃, TMS como referencia a 0,0 ppm.

δ (ppm): 1,62 (4H) m; 1,76 (2H) m; 2,05 (2H) m; 2,30 (3H) s; 2,42 (2H) m; 2,51 (1H) m; 2,88 (2H) m; 3,390 (2H) m; 3,49 (1H) m; 4,05 (2H) m; 6,23 (1H) d; 6,36 (1H) s; 7,51 (1H) m;

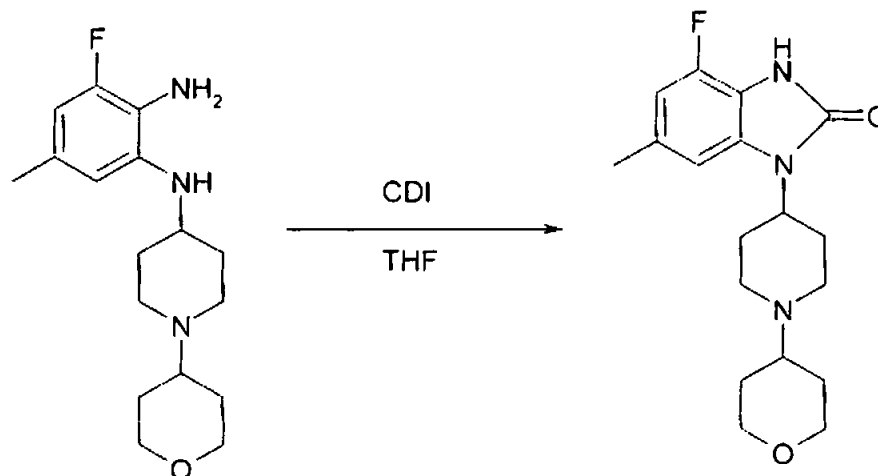
Etapas 6 Preparación de (2-amino-3-fluoro-5-metilfenil)[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]amina



5 Una mezcla de *N*-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4-piperidinamina (10 g), acetato de etilo (200 ml) y Pd al 10%/C (1 g), se agitó a aproximadamente 30°C a presión de hidrógeno durante 9 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se agitó con acetato de etilo (20 ml) y hexano (40 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente, después se filtró y el sólido se secó a 50°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido (6,3 g).

10 300 MHz RMN en CDCl₃. TMS como referencia a 0,0 ppm.
 δ (ppm): 1,50(2H) m; 1,64 (2H) m; 1,76 (2H) m; 2,08 (2H) m; 2,23 (3H) s; 2,34 (2H) m; 2,50 (1H) m; 2,94 (2H) m; 3,07 (2H) s a; 3,27 (1H) m; 3,38 (2H) m; 4,02 (2H) m; 6,23 (1H) s; 6,32 (1H) d;

15 **Etapa 7 Preparación de 4-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona**



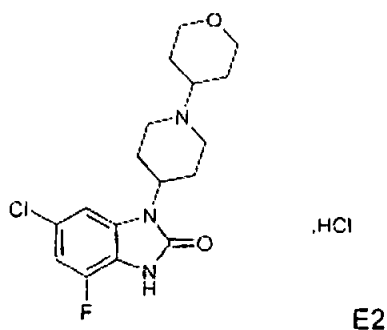
5 Una mezcla de (2-amino-3-fluoro-5-metilfenil)[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]amina (0,5 g), N,N'-carbonildiimidazol (0,66 g) y tetrahidrofurano (7 ml) se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, se añadió tetrahidrofurano (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas más. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con tetrahidrofurano (10 ml) y después el sólido se secó a 40-45°C a alto vacío para dar el compuesto del título (0,323 g).

10 300 MHz RMN en CDCl_3 +TFA+1 gota de $\text{DMSO}-d_6$. TMS como referencia a 0,0 ppm.

δ (ppm): 2,00(2H) m; 2,12 (2H) m; 2,22 (2H) m; 2,37 (3H) s; 2,92 (2H) m; 3,24 (2H) m; 3,60 (3H) m; 3,87 (2H) m; 4,29 (2H) m; 4,63 (1H) m; 6,81 (1H) d; 6,84 (1H) s;

15

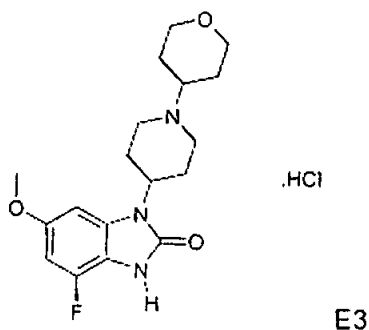
Ejemplo 2. Hidrocloruro de 6-cloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E2).



Se disolvió hidrocloreto de 6-cloro-4-fluoro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona D9 (0,36 mmol, 0,1 g) en diclorometano (10 ml), se añadieron trietilamina (3 equiv., 1,08 mmol, 80 microlitros), tetrahidro-4H-piran-4-ona (4,5 equiv., 1,62 mmol, 162 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (4,5 equiv., 1,62 mmol, 345 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron más tetrahidro-4H-piran-4-ona (2 equiv., 0,72 mmol, 72 microlitros) y triacetoxiborohidruro sódico (2 equiv., 0,72 mmol, 0,015 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas más. La mezcla se inactivó con agua y se llevó a pH ~ 10 con hidróxido sódico (solución acuosa). La fase orgánica se separó de la fase acuosa (con filtros hidrófobos) y el disolvente orgánico se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía (metanol-NH₃-diclorometano) para producir 6-cloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 15 mg, 11%, M⁺ + H = 354 y 356, que se convirtió en la sal hidrocloreto usando HCl 1 M en éter dietílico.

¹H RMN (base libre) δ (DMSO, 400 MHz) 1,45 (2H, m), 1,68 (4H, t), 2,29 (4H, m), 3,00 (2H, d), 3,27 (2H, t), 3,89 (2H, dd), 4,10 (1H, m ancho), 7,08 (1H, d), 7,20 (1H, s), 11,6 (1H, s ancho); las señales de ¹H restantes no fueron discernibles por el espectro.

Ejemplo 3. Hidrocloreto de 4-fluoro-6-metoxi-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E3).



Se agitaron hidrocloreto de 4-fluoro-6-metoxi-5-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona D14 (100 mg, 0,33 mmol), Ti(iPrO)₄ (0,3 ml, 1,0 mmol) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (100 mg, 1,0 mmol, 0,3 ml) a temperatura ambiente

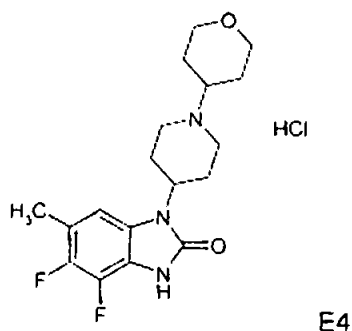
durante 1 h; se añadió metanol seco (2 ml) seguido de NaBH_3CN (60 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla bruta se inactivó con metanol y se purificó primero por cromatografía en columna SCX seguido de cromatografía sobre gel de sílice (metanol- NH_3 -diclorometano). La

5 conversión en el hidrocloreto dio el compuesto del título, 30 mg, $\text{MH}^+ = 350$.

^1H RMN (sal HCl) (DMSO-d_6) δ : 1,75 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,81 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,36 (2H, m), 3,44 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, m), 4,62 (1H, m), 6,59 (1H, d, $J = 12$ Hz), 7,61 (1H, s), 10,82 (1H, s a) y 11,40 (1H, s); señales restantes de ^1H no discernibles por el espectro

10

Ejemplo 4. Hidrocloreto de 4,5-difluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (E4).



15

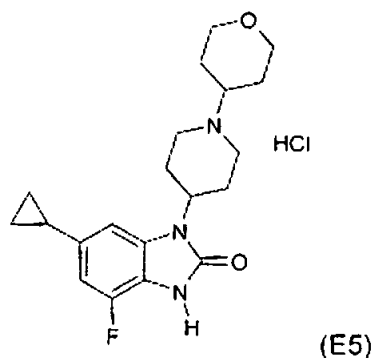
Se disolvió hidrocloreto de 4,5-difluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona D23 (120 mg) en diclorometano (5 ml), se añadieron diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,2 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ona (0,2 ml, 2,0 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (250 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a

20 temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se repartió entre agua y MDC a pH 9. El secado (MgSO_4), la evaporación y la cristalización del residuo en éter dietílico, lavando con diclorometano, dieron la base libre del compuesto del título, que se convirtió en el hidrocloreto. La trituración con éter dietílico dio 35 mg de la sal hidrocloreto. $\text{MH}^+ = 352$.

25 ^1H RMN (sal HCl) (DMSO) δ : 1,7 (2H, m), 2,0 (4H, m), 2,3 (3H, d, $J = 2$ Hz), 2,8 (2H, m), 3,1 (3H, m), 4,0 (2H, da), 4,5 (1H, m), 7,3 (1H, d, $J = 5$ Hz), 10,3 (1H, s a) y 11,1 (1H, s a); señales restantes de ^1H no discernibles por el espectro

Ejemplo 5. Hidrocloreto de 6-ciclopropil-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-

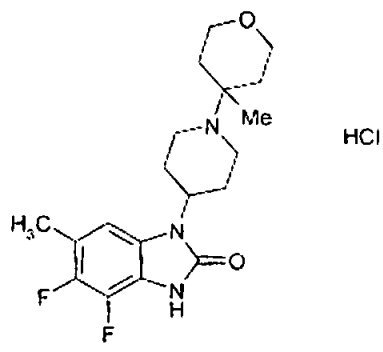
4-piperidinil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (E5)



Se disolvió hidrócloruro de 6-ciclopropil-4-fluoro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D29, 0,28 mmol, 86 mg) en 1,2-dicloroetano (3 ml), se añadieron trietilamina (3 equiv., 0,83 mmol, 0,086 g), tetrahidro-4H-piran-4-ona (7 equiv., 1,99 mmol, 0,2 g) y triacetoxiborohidruro sódico (3 equiv., 0,83 mmol, 0,052 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 (solución saturada), se diluyó con diclorometano, después las dos fases se separaron con un filtro hidrófobo y la fase acuosa se lavó de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y el disolvente se evaporó para producir el producto bruto que se purificó por cromatografía (metanol- NH_3 -diclorometano) para producir la base libre del compuesto del título, 100 mg, 98%, $M^+ + H = 360$. Este material se disolvió en metanol (2 ml), se añadió HCl (3 equiv., 0,046 ml de una solución 1 M en éter dietílico) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 90 mg, 82%.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz, monohidrocloruro): 0,75 (2H, m), 0,91 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,04 (2H, d), 2,84 (2H, c), 3,18(4H, c), 3,44 (1H, m), 3,59 (2H, d), 3,99 (2H, m), 4,11 (1H, m ancho), 4,57 (1H, m), 6,63 (1H, d), 7,19 (1H, s), 10,85 (1H, s ancho), 11,30 (1H, s).

25 **Ejemplo 6. Hidrocloruro de 4,5-difluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahidro-2H-
piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E6)**



Una solución agitada de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (0,7 ml, 2,0 mmol) se trató con una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 4,5-difluoro-6-metil-1-
 5 [1-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D30, 70 mg, 6,2 mmol) durante 2 h a temperatura ambiente, después se vertió en una solución acuosa saturada de sal de Rochelle y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se evaporó y se purificó por cromatografía (10 g de sílice, metanol al 0-10% en diclorometano con amoníaco 0,2 M) para dar el
 10 compuesto del título (35 mg), que se aisló en forma de la sal hidrocloreuro en éter dietílico. $\text{MH}^+ = 366$.

^1H RMN (sal HCl) δ (d^6DMSO): 1,4 (3H, s), 1,9 (4H, m), 2,1 (2H, m), 2,3 (3H, d, $J = 2$ Hz), 2,8 (2H, m), 3,2 (2H, m), 3,9 (2H, m), 4,6 (1H, m), 7,5 (1H, d, $J = 5$ Hz), 10,3 (1H, s a) y 11,6 (1H, s); los protones restantes no fueron discernibles por el
 15 espectro.

Todas las RMN ^1H estaban de acuerdo con las estructuras mostradas.

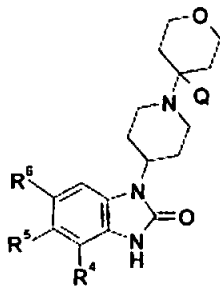
Todas las publicaciones, incluyendo las patentes y solicitudes de patentes citadas
 20 en esta memoria descriptiva, se incorporan como referencia como si se hubiera indicado de forma específica e individual que cada publicación individual se incorpora como referencia en toda su extensión en esta memoria.

La solicitud de la que forman parte esta descripción y las reivindicaciones se
 25 pueden utilizar como una base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en este documento. Pueden tomar la forma de las reivindicaciones del producto,

composición, proceso o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, una o más de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



5

en el que:

R^4 es flúor;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor;

10

R^6 se selecciona entre halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de flúor, y

Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^5 se selecciona entre hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más átomos de flúor, y alcoxi C_{1-4} .

20

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, en el que R^6 se selecciona entre cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Q se selecciona entre hidrógeno y metilo.

25

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

4-Fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

30

A
6
1

- 6-Cloro-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 4-Fluoro-6-metoxi-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 5 4,5-Difluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 6-Ciclopropil-4-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 4,5-Difluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 10 y
- sales y solvatos de los mismos.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia.
- 20
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de una afección que requiere agonismo de un receptor muscarínico M_1 .
- 25
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico o alteración cognitiva.
- 30
10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que requiere agonismo de un receptor muscarínico M_1 .
- 35
11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico o alteración cognitiva.

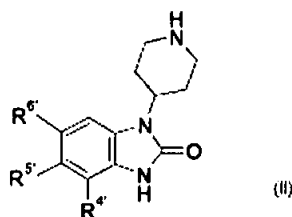
12. Un método para tratar una afección que requiere agonismo de un receptor muscarínico M_1 , que comprende administrar a un mamífero en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

5

13. Un método para tratar un trastorno psicótico o alteración cognitiva, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

10 14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo como se ha definido en la reivindicación 1, donde dicho proceso se selecciona entre:

- proceso (A1) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (II)



15

con un compuesto de fórmula (III):

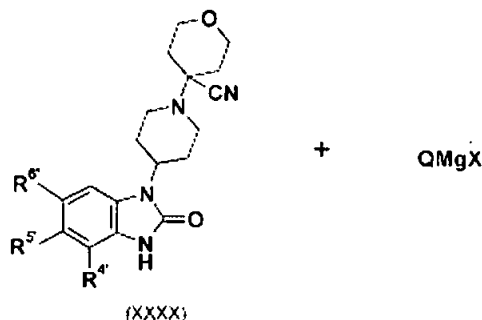


donde R^4 es un grupo R^4 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido en la reivindicación 1, o
20 un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 ; en condiciones adecuadas para alquilación reductora;

y

- proceso (A2) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con
25 un compuesto de fórmula (III) en presencia de una fuente de cianuro para formar el intermedio ciano (XXXX) que puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard de alquilo $QMgX$ para formar compuestos de fórmula (I).

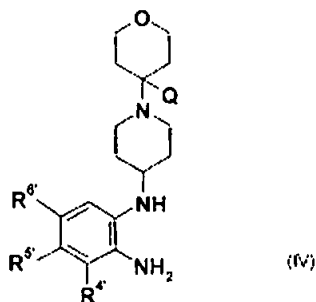
90



donde R^{4'} es un grupo R⁴ como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁴, R^{5'} es un grupo R⁵ como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵, R^{6'} es un grupo R⁶ como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, y Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; en condiciones adecuadas para reacciones de Grignard;

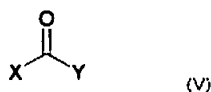
y

- proceso (B) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (IV)



10

con un compuesto de fórmula (V)



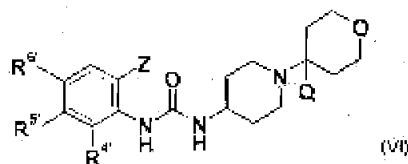
15 donde R^{4'} es un grupo R⁴ como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁴, R^{5'} es un grupo R⁵ como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵, y R^{6'} es un grupo R⁶ como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, tanto X como Y representan grupos salientes opcionalmente en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base y opcionalmente con calentamiento;

20

y

- proceso (C) que comprende tratamiento de un compuesto de fórmula (VI)

192

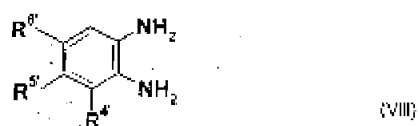


con un catalizador de paladio o cobre (VII) para realizar una ciclación intramolecular, donde R^4 es un grupo R^4 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido en la

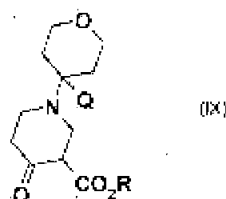
5 o un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y Z es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato;

y

- 10 - proceso (D) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (VIII)



con un compuesto de fórmula (IX)

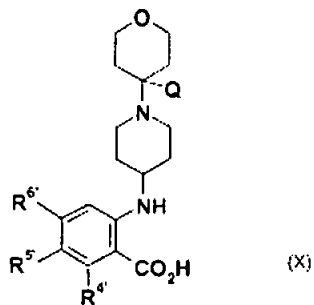


15 donde R^4 es un grupo R^4 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y R es

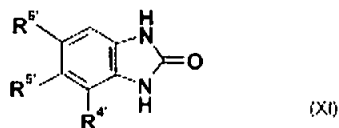
20 un grupo alquilo C_{1-6} por calentamiento en un disolvente inerte, por ejemplo xileno, seguido de reducción del doble enlace piperidina;

y

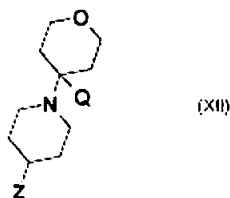
- proceso (E) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)



- con un reactivo/combinación de reactivos para realizar la redistribución de Curtius del compuesto (X), seguido de ciclación intramolecular; donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
- proceso (F) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (XI)

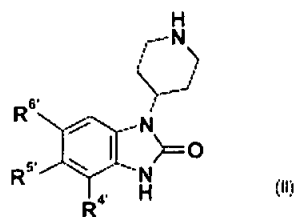


con un compuesto de fórmula (XII)

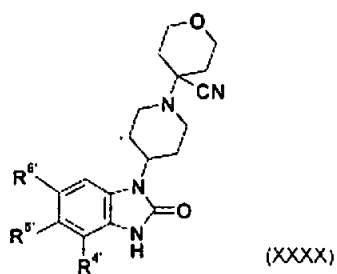


- donde $R^{4'}$ es un grupo R^4 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , $R^{5'}$ es un grupo R^5 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^5 , y $R^{6'}$ es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y Z es hidroxilo o un grupo saliente en condiciones de reacción de alquilación o de reacción de Mitsunobu;
- y opcionalmente, después de ello, para cualquiera de los procesos anteriores:
- retirar cualquier grupo protector; y/o
 - convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

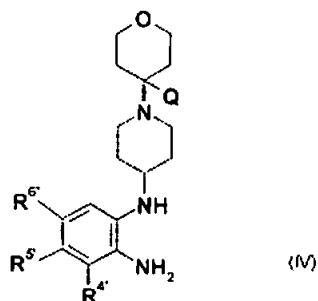
15. Un compuesto de fórmula (II) o una sal o solvato del mismo:



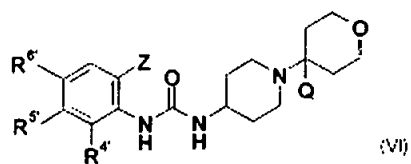
5 un compuesto de fórmula (XXXX) o una sal o solvato del mismo:



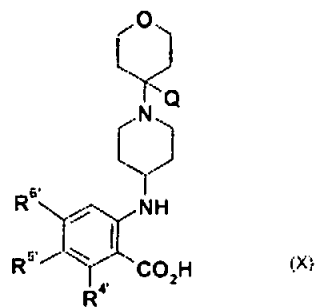
10 un compuesto de fórmula (IV) o una sal o solvato del mismo:



un compuesto de fórmula (VI) o una sal o solvato del mismo:



15 o un compuesto de fórmula (X) o una sal o solvato del mismo:



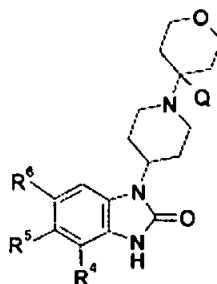
- donde R^4 es un grupo R^4 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^4 , R^5 es un grupo R^5 como se ha definido en la reivindicación 1, o
- 5 un grupo convertible en R^5 , y R^6 es un grupo R^6 como se ha definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R^6 , Q es como se ha definido en la reivindicación 1, y Z es un grupo saliente.

RESUMEN

Compuestos que tienen actividad en el receptor M₁ y sus usos en medicina

5

Se proporcionan compuestos de fórmula (I), sales y solvatos:



- 10 donde R⁴ es flúor, R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor; y R⁶ se selecciona entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆
- 15 sustituido con uno o más átomos de flúor, y Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆. Se espera que los compuestos sean útiles para terapia, por ejemplo en el tratamiento de trastornos psicóticos y alteraciones cognitivas.

PATENT COOPERATION TREATY

197

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY	
GLAXOSMITHKLINE	
Corporate IP Received BRENTFORD	
14 MAR 2007	
ATTY: PK	ADMIN: 151111
IPM: N/A	ON: UPDATED ON: 1413
ATTY CHECKED/FILE	

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference RQX/PB61611	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/GB2006/003590	International filing date (day/month/year) 27/09/2006
Applicant GLAXO GROUP LIMITED	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
 - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Those comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Dominique Hundt
--	---------------------------------------

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

661

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RQK/PB61611	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2006/003590	International filing date (day/month/year) 27/09/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/09/2005
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D235/26 C07D405/12 A61K31/4184 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X /	WO 96/13262 A (MERCK & CO INC [US]; THOMPSON WAYNE J [US]; SUGRUE MICHAEL F [US]; RAN) 9 May 1996 (1996-05-09) Method A page 23, line 21 - page 24, line 35; table 7	1-15
A	US 3 161 645 A (JAN JANSSEN PAUL ADRIAAN) 15 December 1964 (1964-12-15) the whole document	1
X	page 1, left-hand column, line 60 - line 72	15
A	WO 2004/089942 A2 (ACADIA PHARM INC [US]; KELLY NICHOLAS MICHAEL [DK]; KOCH KRISTIAN NORU) 21 October 2004 (2004-10-21) page 4 - page 6; claims 1-24	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document 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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

16 January 2007

Date of mailing of the International search report

12 03 2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Fax 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/003590

202

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-14,15(part)

Compound of formula (I), a process for preparing it and a
compound of formula (II) or (XXXX)

2. claim: 15(part)

compound of formula (IV)

3. claim: 15 (part)

compound of formula (VI)

4. claim: 15(part)

compound of formula (X)

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613262	A	09-05-1996	AU 701127 B2	21-01-1999
			AU 3967495 A	23-05-1996
			CA 2200468 A1	09-05-1996
			EP 0786997 A1	06-08-1997
			JP 2002515008 T	21-05-2002

US 3161645	A	15-12-1964	NONE	

WO 2004089942	A2	21-10-2004	NONE	

20

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2006/003590

International filing date (day/month/year)
27.09.2006

Priority date (day/month/year)
30.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D235/26 C07D405/12 A61K31/4184 A61P25/00

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Goss, Ilaria

Telephone No. +49 89 2399-8292



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2006/003590

6
2
0
6

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/GB2006/003590

X
0
N

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 15

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 15

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

206

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-14, 15(part)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14, 15(part)
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14, 15(part)
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item IV

Lack of unity of invention

Inventions 1 to 4:

Claims 1-14,15(part)

Compound of formula (I), a process for preparing it and a compound of formula (II) or (XXXX)

Claim 15(part)

compound of formula (IV)

Claim 15(part)

compound of formula (VI)

Claim 15(part)

compound of formula (X)

1. The application in suit refers to several different topics/aspects (see the list of inventions defined above wherein the main concepts have been grouped together -> invention 1). Claim 1 and dependent claims thereupon refers to a compound of general formula (I), claim 14 to processes for preparing the compound as defined in claim 1 characterized by the fact that many different processes are independently used. In another aspect, the present application is directed to the compounds according to claim 15 representing the key intermediate of each independent process A1, A2, B, C as well as E. The closest prior art is represented by the process disclosed in D1 (method A and Table 7 for both compounds of claim I and II) as well as D2 describing on page 1 the same compound (II) as claimed in claim 15.

2. According to Rule 13(1), 1st sentence, PCT, the requirements of unity of invention in the sense of a technical relationship may be met, when all claimed alternatives belong either to a class of compounds which may be expected to behave in the same way in the context of the claimed inventions ("MARKUSH-claims"), to a new process and related intermediates or whatsoever. The technical relationship involves those common special technical features that define a contribution over the state of the art (Rule 13(1), 2nd sentence, PCT). However, such contribution cannot be recognized on the basis of this expectation if for some aspects of the invention a specific prior art should be taken into consideration (all the processes/approaches to preparing the desired end product via method A1 or A2) and for another topic the prior art is a totally different one since the problem is the provision of a structural dissimilar intermediate via a different independent

012

process so lacking a common technical feature.

3. As far as the first invention as defined above is concerned, the compound of formula (I) differ from those of D1 citation in view of the specific heterocycles linked at the N atom at position 1 and the intermediate (XXXX) independently claimed in claim 15 is considered to satisfy the requirements for unity relating to intermediate product and end product whereas compound (II) is not novel. The structural difference of each claimed invention to the many structurally related compounds of prior art documents (known so far) is such as no provision of a common specific element can be found. Thus the problem underlying the application is not considered to be a unique one and the contribution seen as common technical/structural feature can not, therefore, qualify as a unifying element.

4. There is a lack of unity a priori but also a posteriori (in view of D1 and D2) and the different inventions and/or groups of inventions, not belonging to a common inventive concept, have to be formulated as different subject(s) in the order chosen by the applicant.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Novelty

Claim 1

The compounds of general formula (I) claimed in claim 1 appear to be novel re all the documents cited in the search report mainly in view of the specific substitution pattern at position 1 of the benzimidazolone ring.

Claim 15

Document D2 describes on page 1, left column a general formula for a compound of general formula (II) as presently claimed which is novelty destroying. Compounds of general formula (XXXX) appear to be novel mainly in view of the CN substituted pyranyl ring.

Inventive step

The problem underlying the present invention has to be seen in the provision of a group of compounds which are useful for the treatment of psychotic disorders. The solution resides in having found compounds of general formula (I) which show a very specific and restricted substitution pattern mainly characterized by the presence of the pyran-4-yl and 4-

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/GB2006/003590

piperidinyl heterocycles as well as R₄ being only fluoro. Many benzimidazoli(di)nones derivatives and analogs are known from the documents cited having a muscarinic receptor agonistic profile, which are structurally quite distinct.

Data are given on page 38 forward in terms of agonist/antagonist potency as well as receptor subtype selectivity.

An inventive step can be in principle acknowledged.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2006/003590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D235/26 C07D405/12 A61K31/4184 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/13262 A (MERCK & CO INC [US]; THOMPSON WAYNE J [US]; SUGRUE MICHAEL F [US]; RAN) 9 May 1996 (1996-05-09) Method A page 23, line 21 - page 24, line 35; table 7	1-15
A	US 3 161 645 A (JAN JANSSEN PAUL ADRIAAN) 15 December 1964 (1964-12-15) the whole document	1
X	page 1, left-hand column, line 60 - line 72	15
A	WO 2004/089942 A2 (ACADIA PHARM INC [US]; KELLY NICHOLAS MICHAEL [DK]; KOCH KRISTIAN NORU) 21 October 2004 (2004-10-21) page 4 - page 6; claims 1-24	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "I" 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

- "I" 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.
- "K" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 January 2007

Date of mailing of the international search report

12. 03. 2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5919 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/003590

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

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

see annex

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

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

1. claims: 1-14,15(part)

Compound of formula (I), a process for preparing it and a
compound of formula (II) or (XXXX)

2. claim: 15(part)

compound of formula (IV)

3. claim: 15 (part)

compound of formula (VI)

4. claim: 15(part)

compound of formula (X)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/003590

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613262	A	09-05-1996	AU 701127 B2	21-01-1999
			AU 3967495 A	23-05-1996
			CA 2200468 A1	09-05-1996
			EP 0786997 A1	06-08-1997
			JP 2002515008 T	21-05-2002
US 3161645	A	15-12-1964	NONE	
WO 2004089942	A2	21-10-2004	NONE	

2/6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031034-00000-0000

Fecha: 2008-03-28 17:22:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 216

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ♦ Descripción de la invención
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

DISEÑO INDUSTRIAL

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

ESQUEMA DE TRAZADO

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA

INCOMPLETA

FOLIO 13

Firma Responsable

Fecha 28-MAR-8

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Contactador: 3 82 08 40
Fax: 350 82 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 218

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 31034
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/003590
	Fecha inicio fase nacional	30/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5970
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

13 MAYO 2008

ALEX CARMENZA CESTEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall