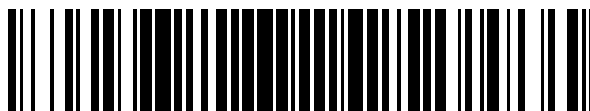


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 484**

51 Int. Cl.:
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04744319 .7**
96 Fecha de presentación: **20.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1664036**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Compuestos de bencimidazolona que tiene actividad agonista del receptor 5-HT**

30 Prioridad:
03.09.2003 US 500144 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.03.2012

73 Titular/es:
PFIZER, INC.
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US

72 Inventor/es:
IGUCHI, Satoru;
KATSU, Yasuhiro;
SONE, Hiroki;
UCHIDA, Chikara y
KOJIMA, Takashi

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 377 484 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de bencimidazolona que tienen actividad agonista del receptor 5-HT.

Campo Técnico

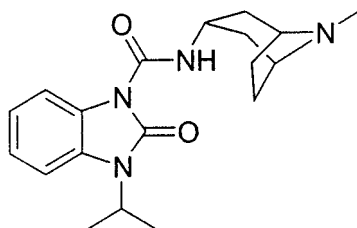
- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de bencimidazolona. Estos compuestos tienen actividad agonista del receptor 5-HT₄. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, a compuestos para usar en un procedimiento de tratamiento que comprende los compuestos anteriores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

Técnica Antecedente

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

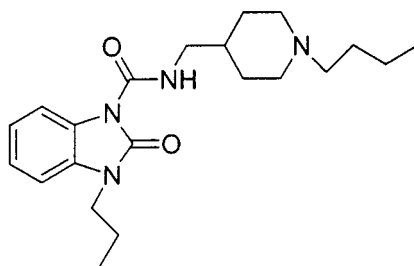
- 20 Sería deseable que se proporcionasen agonistas del receptor 5-HT₄ que tuvieran mayor actividad agonista del receptor 5-HT₄.

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



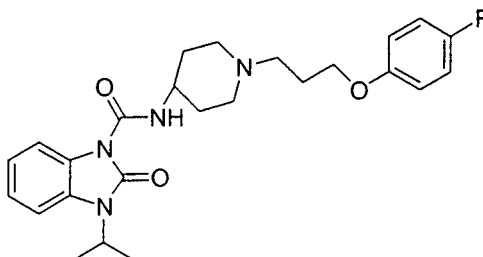
Compuesto A

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



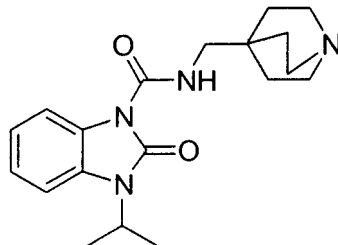
Compuesto B

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



Compuesto C

El documento WO94/00449 y Topial y col. . Med. Chem, 1999, 42, 2870-2880 describen compuestos de bencimidazolona como agonistas o antagonistas 5-HT₄ y/o antagonistas del receptor 5-HT₃. Especialmente, se describen los compuestos representados por la siguiente fórmula:



5

Compuesto D

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

10

Breve Descripción de la Invención

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

15

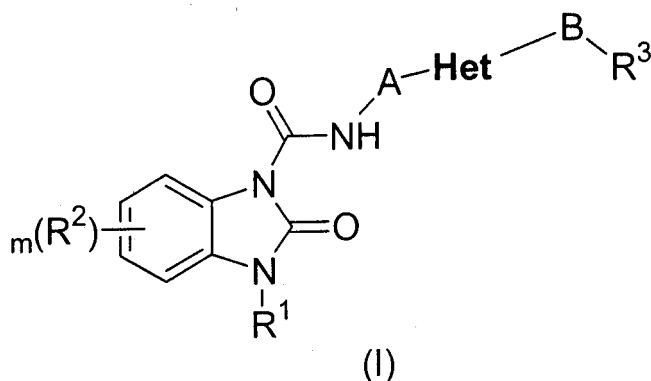
Además, los compuestos de la presente invención muestran una menor prolongación QT introduciendo un grupo polar en el resto R³ de la fórmula (I). Se sabe que la prolongación QT tiene una responsabilidad potencial de producir arritmias cardíacas fatales de Torsades de Pointes (TdP). La capacidad para prolongar la duración potencial de la acción cardíaca se identificó como debida a una acción en el canal de potasio HERG. Por ejemplo, algunos fármacos retirados del mercado por la prolongación QT, tales como Cisaprida y Terfenadina, son conocidos como potentes bloqueadores del canal de potasio HERG (Expert Opinion of Pharmacotherapy; 2, pág. 947-973, 2000). La actividad inhibitoria en el canal HERG se estimó mediante la afinidad por el canal de potasio tipo HERG y se investigó comprobando la unión a [³H]dofetilida, lo que puede predecir la actividad inhibitoria en el canal HERG (Eur. J. Pharmacol., 430, pág. 147-148, 2001).

20

25

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

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



30

en la que

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

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

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

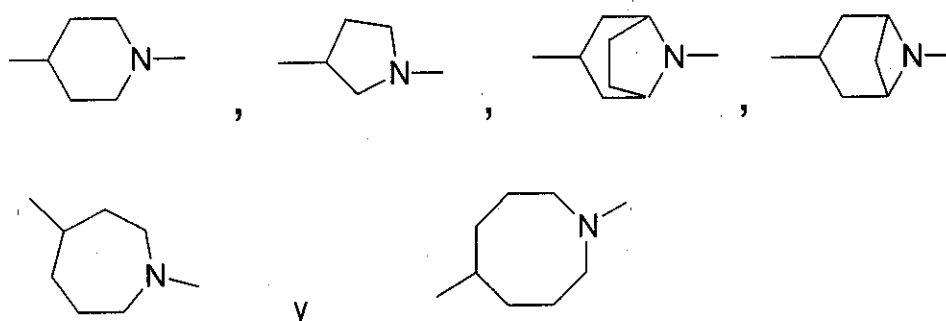
5 **dichos sustituyentes α^1** se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo amino;

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

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

Descripción Detallada de la Invención

Como se usa en el presente documento, el término “**heterociclilo**” o “**Het**” significa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno y de 4 a 7 átomos de carbono tales como



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

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

Como se usa en el presente documento, el término “**halógeno**” en “**R²**” significa flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente, flúor o cloro.

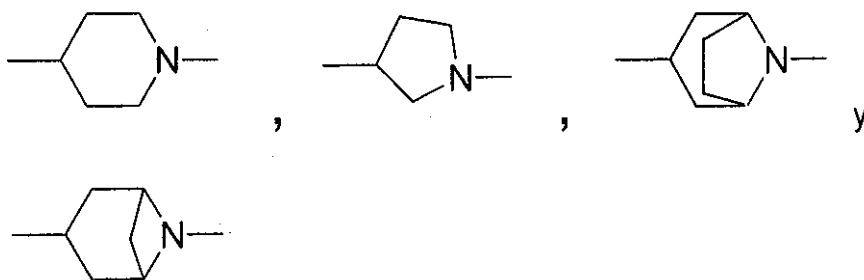
30 Como se usa en el presente documento, el término “**alquilo**” en “**R²**”; “**alquilo**” de un “grupo alquilo sustituido con hidroxilo” y “un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono” en “sustituyentes α^2 ”; “**alquilo**” en “sustituyentes β ”; y “**alquilo**” en “grupo alquilo sustituido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

35 Como se usa en el presente documento, el término “**cicloalquilo**” en “**R³**” significa un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “**heterocíclico**” de “**R³**” significa un anillo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo, preferiblemente tiene de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, incluyendo aziridinilo, azetidino, piperidinilo, morfolinilo (incluyendo morfolino), pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, tetrahidropirazolilo, pirazolinilo, tetrahidropirano, etc.

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

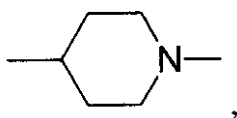
45 Un compuesto preferido de fórmula (I) de la presente invención es aquel en el que **Het** representa un grupo heterocíclico seleccionado de



estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ; y A representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

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

- 5 **Het** representa un grupo de fórmula



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

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

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

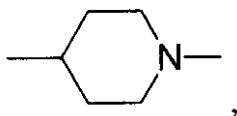
R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; m es 0, 1 ó 2; y

R^3 representa

- 15 (i) un grupo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o
 (ii) un grupo heterocíclico que tiene de 4 a 7 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β .

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

Het representa un grupo de fórmula



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

- 25 **A** representa un grupo metileno.

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

R^1 representa un grupo isopropilo;

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

R^3 representa

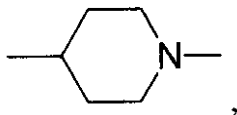
- 30 (i) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o
 (ii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 7 átomos, estando dicho grupo heterocíclico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

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

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

5 Otro compuesto más preferido de fórmula (I) de la presente invención es el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable en el que

Het representa un grupo de fórmula



A representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

10 **R¹** representa un grupo isopropilo;

R² representa un átomo de flúor; **m** es 0 ó 1; y

R³ representa

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

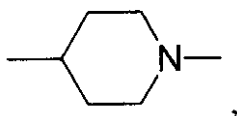
15 (ii) un grupo heterocíclico que tiene de 5 a 6 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,

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

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

20 Otro compuesto más preferido de fórmula (I) de la presente invención es el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable en el que

Het representa un grupo de fórmula



A representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

25 **R¹** representa un grupo isopropilo;

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

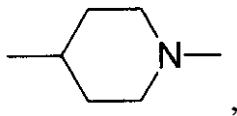
R³ representa

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

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

Compuestos más preferidos de fórmula (I) de la presente invención es el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable en el que

Het representa un grupo de fórmula



35 **A** representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

R¹ representa un grupo isopropilo;

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

R^3 representa

- (i) un grupo ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxil (especialmente dihidrociclohexilo), o
- (ii) un grupo tetrahidropirano sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxil (especialmente hidroxitetrahidropirano).

5 En los compuestos de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable, R^2 representa preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo o un grupo etileno; más preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo; más preferiblemente un átomo de flúor.

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

10 Algunos compuestos individuales preferidos de la presente invención son:

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

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

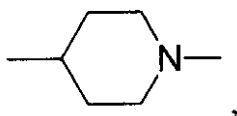
15 N -({1-[(*cis*-1,4-dihidroxihexil)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

Het representa un grupo de fórmula



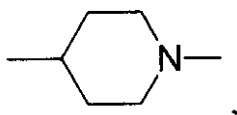
A representa un grupo metileno; **B** representa un grupo metileno; y

25 R^3 representa hidroxitetrahidropirano o dihidroxiciclohexilo.

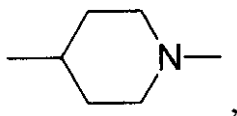
Síntesis General

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo, como se muestra en los siguientes Esquemas de reacción. A menos que se indique lo contrario, de R^1 a R^3 y m en los Esquemas de reacción y en la descripción siguientes son tal y como se han definido previamente. El término "grupo protector", como se usa en lo sucesivo en el presente documento, significa un grupo protector de hidroxil o amino que se selecciona entre los grupos protectores de hidroxil o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T.W. Greene y *col.* (John Wiley & Sons, 1991); Todos los materiales de partida en las siguientes síntesis generales pueden estar disponibles en el mercado u obtenerse por procedimientos convencionales que conocen los especialistas en la técnica.

35 El compuesto de fórmula (I), en la que Het es



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



puede prepararse de forma similar o mediante un procedimiento conocido por el experto en la técnica.

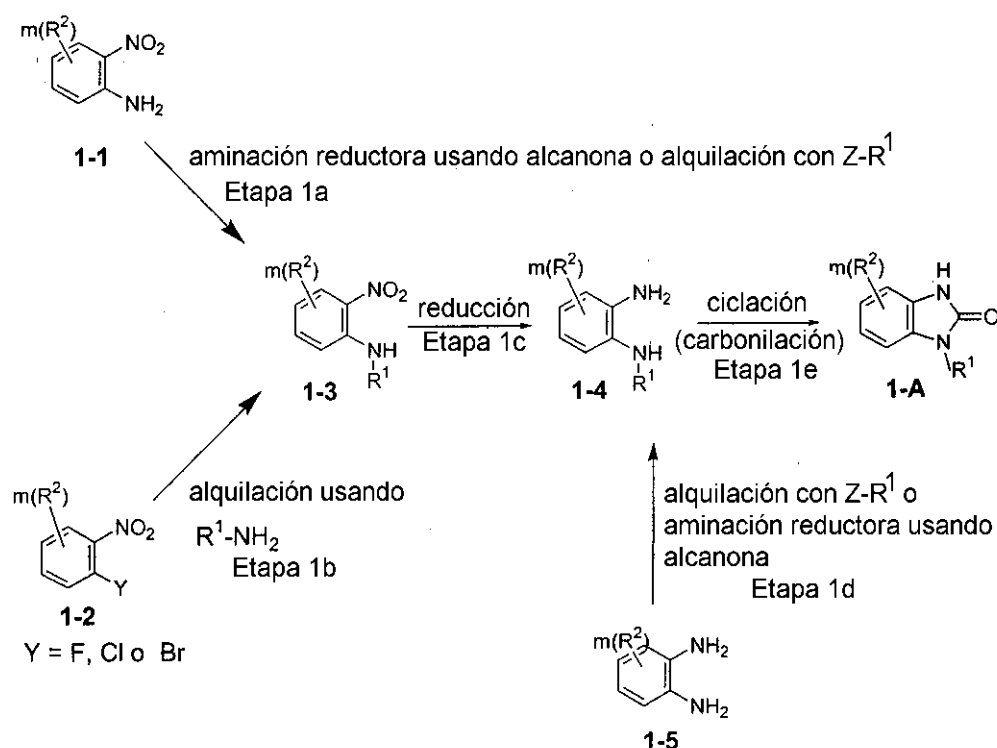
40 En las Etapas 1a, 1b, 1d, 2a, 2c, 2e, 3a, 3c, 3d de los siguientes esquemas, cada reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas y puede usarse igualmente cualquier base usada normalmente en reacciones de este tipo. La base

- empleada incluye, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos de metal alcalino tales como carbonato sódico y carbonato potásico; hidruros de metal alcalino tales como hidruro sódico, hidruro potásico e hidruro de litio; alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido sódico, etóxido sódico, *t*-butóxido potásico y metóxido de litio; alquillitios tales como butillitio y metillitio; amiduros de litio tales como dietilamiduro de litio, diisopropilamiduro de litio y bis(trimetilsilil)amiduro de litio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; y aminas orgánicas terciarias tales como trietilamina, dimetilaminilina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y *N,N*-diisopropiletilamina.

Síntesis de Bencimidazolona (1-A):

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

Esquema 1a:



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

Etapa 1a

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

- La reacción se realiza normalmente y preferiblemente en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso en la reacción o en los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Algunos ejemplos de disolventes orgánicos acuosos o no acuosos adecuados incluyen: alcoholes tales como metanol, etanol o isopropanol; éteres, tales como tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano o dioxano; acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida; dimetilsulfóxido; ácido acético; e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano o cloroformo.

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

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

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

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

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

Etapa 1b

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

15 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura de reacción concreta no es crítica para la invención. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente y el material o reactivo de partida usado. Sin embargo, en general, se ha encontrado conveniente realizar la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C, más preferiblemente de 20°C a 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular de la temperatura de
20 reacción y de la naturaleza de los reactivos y disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción pueda efectuarse en las condiciones preferidas descritas anteriormente, un periodo de 5 minutos a 48 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 24 horas, será normalmente suficiente.

Etapa 1c

25 Un compuesto de fórmula 1-4 puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula 1-3 con un agente reductor adecuado, tal como borohidruro sódico (NaBH₄), hidruro de litio y aluminio (LAH), diborano, hidrógeno y un catalizador metálico, hierro y ácido clorhídrico, cloruro estánnico y ácido clorhídrico, cinc y ácido clorhídrico, ácido fórmico, complejo de borano sulfuro de dimetilo, borano-THF, (preferiblemente hidrógeno y un catalizador metálico), normalmente en exceso, en un disolvente inerte en la reacción tal como metanol, etanol, propanol, butanol, tetrahidrofurano (THF), (preferiblemente metanol o etanol), generalmente a una temperatura de -78°C a 60°C,
30 preferiblemente de aproximadamente 0°C a 45°C durante un periodo de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

Etapa 1d

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

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

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

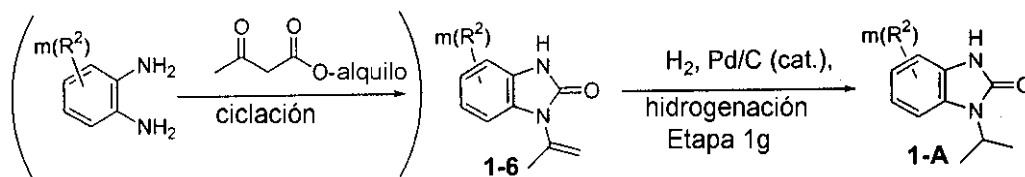
Etapa 1e

Un compuesto de fórmula 1-A puede prepararse por ciclación de un compuesto de fórmula 1-4 con un agente carbonilante adecuado tal como carbonildiimidazol, cloroformiato de triclorometilo, trifosgeno y urea (preferiblemente carbonildiimidazol), normalmente en exceso en un disolvente inerte en la reacción tal como dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, dicloroetano, cloroformo o tetrahidrofurano (THF)
50 (preferiblemente THF), generalmente a una temperatura de -78°C a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a 100°C durante un periodo de tiempo de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

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

55

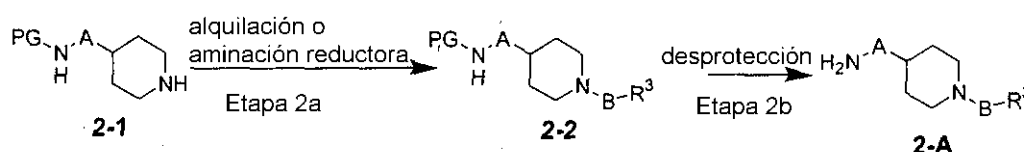
Esquema 1b:



Síntesis del Resto Amina (2-A):

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

5 **Esquema 2a:**



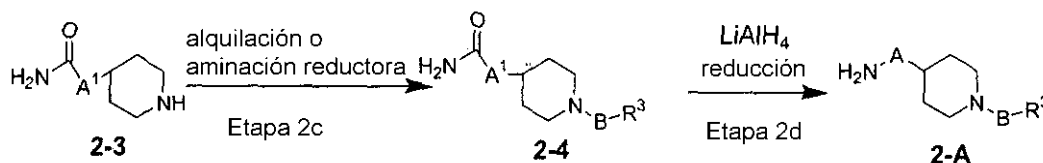
En las fórmulas anteriores, PG representa un grupo protector. El término "grupo protector", como se usa en el presente documento, significa un grupo protector de amino que se selecciona entre los grupos protectores de amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T.W.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

Un compuesto de fórmula 2-2 puede prepararse por alquilación o aminación reductora de un compuesto de fórmula 2-1 con un compuesto de fórmula alquil-R³, halo-R³ o H(C=O)-R³ con condiciones similares a la etapa 1a. Cuando B-R³ representa 4-hidroxitetrahidropiranimetilo, esta alquilación puede realizarse usando un compuesto 1,6-dioxaspiro[2.5]octano.

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

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

Esquema 2b:

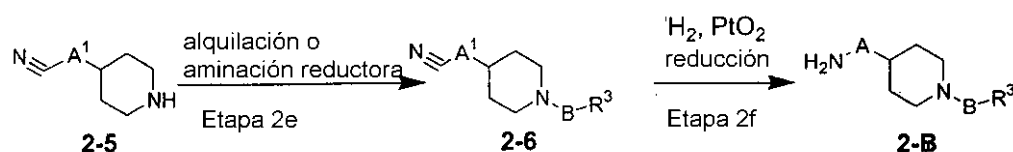


(A¹ es un enlace covalente o alquileo C₁₋₃)

Por ejemplo, en la etapa 2c, el compuesto 2-4 puede prepararse por alquilación o aminación reductora con esencialmente las mismas condiciones que las descritas en la etapa 2a del Esquema 2a. Después, la reducción de la etapa 2d puede realizarse en presencia de un reactivo reductor tal como LiAlH₄ en un disolvente inerte en la reacción tal como THF. Las temperaturas de reacción adecuadas están en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente de aproximadamente -30°C a aproximadamente 40°C.

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

Esquema 2c:



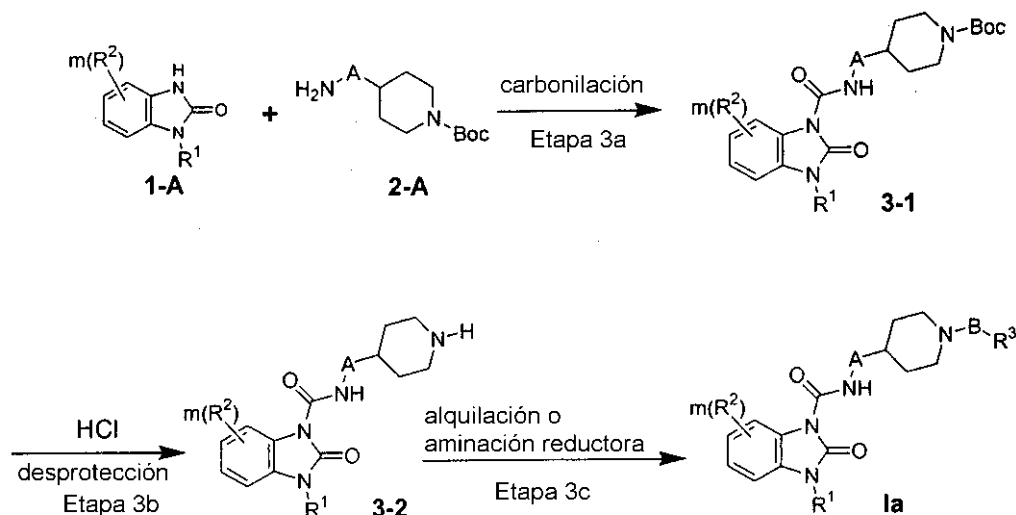
(A¹ es un enlace covalente o alquileo C₁₋₃)

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

Síntesis del compuesto de fórmula (I):

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

Esquema 3a:



10

Etapa 3a:

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

Etapa 3b:

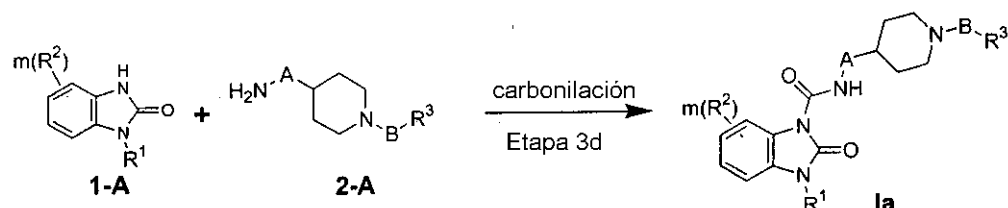
20 Un compuesto de fórmula 3-2 se prepara por desprotección de un compuesto de fórmula 3-1 con un ácido tal como clorhidrato.

Etapa 3c:

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

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

Esquema 3b:



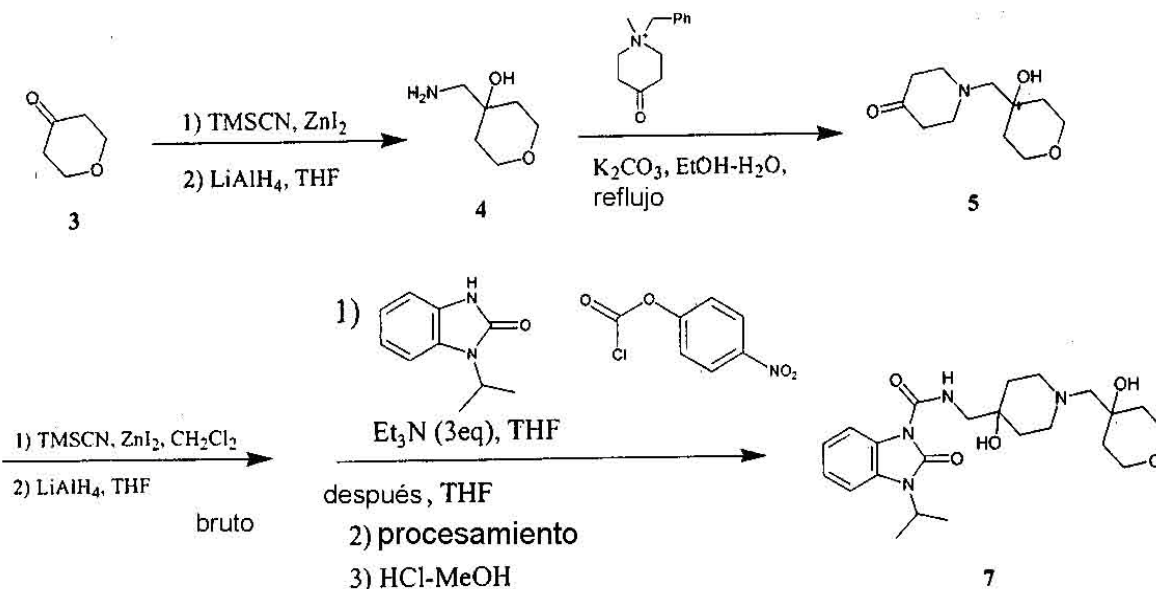
30 Por ejemplo, en la etapa 3d, el compuesto de fórmula 1-A puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 2-A en presencia de un agente carbonilante tal como carbonildiimidazol, cloroformiato de triclorometilo, trifosgeno cloroformiato de 4-nitrofenilo o urea (preferiblemente trifosgeno), normalmente en exceso en un disolvente inerte en la reacción tal como dimetoxietano, dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), benceno, tolueno o cloroformo (preferiblemente THF), generalmente a una

temperatura de -78°C a 120°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a 90°C durante un periodo de tiempo de 5 minutos a 24 horas, preferiblemente de 60 minutos a 12 horas.

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

5

Esquema 3c:



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

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

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

15 Varios compuestos de la presente invención tienen un centro asimétrico. Por tanto, los compuestos pueden existir en distintas formas ópticamente activas (+) y (-), así como en mezcla racémica de las mismas. La presente invención incluye todas las formas dentro de su alcance. Los isómeros individuales pueden obtenerse por procedimientos conocidos, tales como reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o de su intermedio.

20 La presente invención también incluyen compuestos marcados con isótopos que son idénticos a aquellos descritos en la fórmula (I) excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número atómico distinto de la masa atómica o número atómico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos, ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, de dichos ésteres o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados, es decir ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de presentación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ventaja terapéutica como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menor necesidad de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) de la presente invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando el procedimiento descrito en los Esquemas anteriores y/o Ejemplos y Preparaciones posteriores, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos con un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

40 La presente invención incluye formas de sal de los compuestos (I) obtenidos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y sales de adición de bases (incluyendo disales) de los mismos.

Las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse con técnicas convencionales, por ejemplo, poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un

hidróxido o alcóxido de un metal alcalino o alcalino térreo apropiado (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o en un disolvente orgánico apropiado tal como etanol, isopropanol, mezclas de los mismos o similares.

Las bases que se usan para preparar las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos de la presente invención de fórmula (I) son aquellas que forman sales de adición de bases no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacéuticamente aceptables tales como adenina, arginina, citosina, lisina, benetamina (es decir, *N*-bencil-2-feniletilamina), benzatina (es decir, *N,N*-dibenciletilendiamina), colina, diolamina (es decir, dietanolamina), etilendiamina, glucosamina, glicina, guanidina, guanina, meglumina (es decir, *N*-metilglucamina), nicotinamida, olamina (es decir, etanolamina), ornitina, procaína, prolina, piridoxina, serina, tirosina, valina y trometamina (es decir, tris o tris(hidroximetil)aminometano). Las sales de adición de bases pueden prepararse por procedimientos convencionales.

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

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

Para una recapitulación de las sales adecuadas, véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19, 1977.

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

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

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

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

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

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención los bioprecusores (también llamados profármacos) de los compuestos de fórmula (I). Un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) es un derivado químico del mismo que se transforma fácilmente en el compuesto padre de fórmula (I) en sistemas biológicos. En particular, un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) se transforma en el compuesto padre de fórmula (I) después de que el bioprecursor se ha administrado y absorbido por un sujeto mamífero, por ejemplo un ser humano. Por ejemplo, es posible preparar un bioprecursor de los compuestos de fórmula (I) en los que uno o ambos L y W incluyen grupos hidroxilo preparando un éster del grupo hidroxilo. Cuando solo uno de L y W incluye un grupo hidroxilo, solo es posible obtener un mono-éster. Cuando L y W incluyen ambos hidroxilo, pueden prepararse mono- y di-ésteres (que pueden ser iguales o distintos). Los ésteres típicos son ésteres alcanato simples tales como acetato, propionato, butirato etc. Además, cuando L o W incluye un grupo hidroxilo, pueden prepararse bioprecusores transformando el grupo hidroxilo en un derivado aciloximetilo (por ejemplo, un derivado de pivaloiloximetilo) por reacción con un haluro de aciloximetilo (por ejemplo, cloruro de pivaloiloximetilo).

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

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

Están incluidos dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o bases en las

que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

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

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

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

15 Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse con técnicas convencionales que conocen los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

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

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

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

30 ADMINISTRACIÓN ORAL

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

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

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

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

50 Para formas farmacéuticas de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede ser del 1% en peso al 80% en peso de la forma farmacéutica, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

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

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

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

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

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

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o en fundido o congelarse por fusión, o extraerse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede estar incluso encapsulada.

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

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

- 20 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía, y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

25 ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

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

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

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

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas tales como, la incorporación de agentes de mejora de la solubilidad.

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

45 ADMINISTRACIÓN TÓPICA

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

- 55 Otros medios de administración tópica incluyen administración por iontoforesis, electroporación, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, PowderJectTM, BiojectTM).

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

ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN/INTRANASAL

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

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

15 Antes de usar en polvo seco o en formulación de suspensión, el fármaco producto se microniza a un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro en lecho fluidizado, procesado en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

20 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, con gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

25 Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una nebulización fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Otros disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Puede añadirse aromas adecuados tales como mentol y levomentol o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica a aquellas formulaciones de la invención pretendidas para administración inhalada/intranasal.

30 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

35 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 1 a 100 µg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 50 µg a 20 mg que puede administrarse en una única dosis o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRAVAGINAL

40 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorios, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

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

ADMINISTRACIÓN OCULAR/ÓTICA

45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica estéril con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas con geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

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

OTRAS TECNOLOGÍAS

60 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina o derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol para mejorar su

solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

5 Se ha encontrado que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las más utilizadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

PARTES DE KIT

10 Mientras sea deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de kit adecuada para la coadministración de las composiciones.

15 De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención y medios para contener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o envase de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase tipo blister usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

20 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las distintas composiciones en distintos intervalos de dosificación o para ajustar las distintas composiciones entre sí. Para mejorar la aceptación, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un recordatorio.

DOSIFICACIÓN

25 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,05 mg a 100 mg, dependiendo, por supuesto, de la vía de administración, preferiblemente de 0,1 mg a 50 mg y más preferiblemente en el intervalo de 0,5 mg a 20 mg. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 1 mg a 20 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de 0,5 mg a 10 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas.

30 Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 65 a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

35 Un agonista de 5-HT₄ de la presente invención puede combinarse de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, particularmente en el tratamiento de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Por ejemplo, un agonista de 5-HT₄, particularmente un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

40 (i) antagonistas del receptor H₂ de histamina, por ejemplo, ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina y roxatidina;

(ii) inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;

(iii) antagonistas de la bomba de ácido, por ejemplo, soraprazan, revaprazan (YH-1885), AZD-0865, CS-526, AU-2064 y YJA-20379-8;

45 (iv) mezclas de antiácidos orales, por ejemplo Maalox[®], Aludrox[®] y Gaviscon[®];

(v) agentes protectores de la mucosa, por ejemplo, polaprezinc, ecabet sodio, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, clorofilina-cobre y plaunotol;

(vi) agonistas de GABA_B, por ejemplo baclofeno y AZD-3355;

50 (vii) agonistas α₂, por ejemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabnz, talipexol y dexmedetomidina;

(viii) derivados de xantina, por ejemplo, teofilina, aminofilina y doxofilina;

55 (ix) bloqueadores del canal de calcio, por ejemplo, aranidipino, lacidipino, falodipino, azelnidipino, clinidipino, lomerizina, diltiazem, gallopamil, efonidipino, nisoldipino, amlodipino, lercanidipino, bevantolol, nifedipino, isradipino, benidipino, verapamil, nitrendipino, barnidipino, propafenona, manidipino, bepridil, nifedipino, nilvadipino, nimodipino, nifedipino y fasudil;

- (x) agonistas de benzodiazepinas, por ejemplo, diazepam, zaleplon, zolpidem, haloxazolam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazolam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisolam, clobazam, flunitrazepam y flutoprazepam;
- 5 (xi) análogos de la prostaglandina, por ejemplo, Prostaglandina, misoprostol, treprostiniil, esoprostenol, latanoprost, iloprost, beraprost, enprostil, ibudilast y ozagrel;
- (xii) agonistas de la histamina H₃, por ejemplo, R-alfa-metilhistamina y BP-294;
- (xiii) agentes anti-gástricos, por ejemplo, vacuna anti-gastrina, itriglumide y Z-360;
- (xiv) antagonistas de 5-HT₃, por ejemplo, dolasetron, palonosetron, alosetron, azasetron, ramosetron, mitrazapina, granisetron, tropisetron, E-3620, ondasetron e indisetron;
- 10 (xv) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, imipramina, amitriptilina, clomipramina, amoxapina y lofepramina;
- (xvi) agonistas de GABA, por ejemplo, gabapentina, topiramato, cinolazepam, clonazepam, progabida, brotizolam, zopiclona, pregabalina y eszopiclona;
- 15 (xvii) analgésicos opioides, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefteno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- (xviii) análogos de somatostatina, por ejemplo, octreotida, AN-238 y PTR-3173;
- (xix) activador del canal de Cl: por ejemplo, lubiprostona;
- 20 (xx) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo, sertralina, escitalopram, fluoxetina, nefazodona, fluvoxamina, citalopram, milnacipram, paroxetina, venlafaxina, tramadol, sibutramina, duloxetina, desvenlafaxina y depocetina;
- (xxi) anticolinérgicos, por ejemplo, dicitolomina e hiosciamina;
- (xxii) laxantes, por ejemplo Trifyba[®], Fybogel[®], Konsyl[®], Isogel[®], Regular[®], Celevac[®] y Normacol[®].
- (xxiii) productos de fibra, por ejemplo Metamucil[®];
- 25 (xxiv) antiespasmódicos, por ejemplo, mebeverina;
- (xxv) antagonistas de la dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levosulpirida;
- (xxvi) colinérgicos, por ejemplo, neostigmina;
- (xxvii) inhibidor de la AChE: galantamina, metrifonato, rivastigmina, itoprida y donepezil;
- 30 (xxviii) antagonistas de taquicinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, nepadutant, saredutant, talnetant, ($\alpha R, 9R$)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6,13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S, 3S).

Procedimiento para evaluar las actividades biológicas:

- 35 Las afinidades de unión al receptor 5-HT₄ de los compuestos de la presente invención se determinan mediante los siguientes procedimientos.

Preparación de Membrana

- 40 Se adquirieron cabezas de cerdo en un matadero. Se diseccionaron los tejidos estriados, se pesaron y se homogeneizaron en 15 volúmenes de HEPES refrigerado en hielo 50 mM (pH 7,5) en un homogeneizador Polytron (30 segundos a máxima velocidad). La suspensión se centrifugó a 48.000 g y 4°C durante 15 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en un volumen apropiado de HEPES refrigerado en hielo 50 mM, se dispuso en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso.

- 45 También se adquirieron cabezas bovinas en un matadero. Los tejidos estriados se diseccionaron, se pesaron y se homogeneizaron en 20 volúmenes de Tris-HCl refrigerado en hielo 50 mM (pH 7,4) en un homogeneizador Polytron (30 segundos a máxima velocidad). La suspensión se centrifugó a 20.000 g y a 4°C durante 30 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en 15 volúmenes de Tris-HCl refrigerado en hielo 50 mM, se homogeneizó y se centrifugó otra vez de la misma forma. El sedimento final se resuspendió en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, se dispuso en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso.

- 50 Se extrajeron los tejidos cerebrales corticales de ratas macho Sprague-Dawley (SD) (Japan SLC), se pesaron y se introdujeron en 10 volúmenes de Tris-HCl refrigerado en hielo 50 mM (pH 7,5). Esto se homogeneizó en un homogeneizador Polytron (30 segundos a máxima velocidad) y se centrifugó posteriormente a 48.000 g y a 4°C durante 15 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en Tris-HCl refrigerado en hielo 50 mM, se

homogeneizó y se centrifugó otra vez de la misma forma. El sedimento final se resuspendió en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, se dispensó en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta su uso.

Las concentraciones de proteína de los homogeneizados se determinaron por el procedimiento Bradford o por el procedimiento de proteína BCA (Pierce) con BSA como patrón.

5 Ensayos de unión

La afinidad de los compuestos por los receptores 5-HT₄ bovino o de cerdo y 5-HT₃ de rata se evaluó usando ligandos específicos radiomarcados, GR 113808 ($\{1-[2-(\text{metilsulfonil)etil}]-4\text{-piperidinil}\}[\text{metil-}^3\text{H}]-1H\text{-indol-3-carboxilato}\}$) y BRL 43694 ($\{-1\text{-metil-}N\text{-(9-[metil-}^3\text{H}]-9\text{-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1}H\text{-indazol-3-carboxamida}\}$). Los compuestos se incubaron con [³H]-GR 113808 25-100 pM (Amersham) y 0,6-1 mg de proteína de membranas estriales de cerdo o bovinas suspendidos en un volumen final de 0,8-1 ml de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5). La unión no específica se determinó con 5-HT 10-50 μM. La unión de [³H]-BRL 43694 (NEN) 0,3 nM se midió usando 400 μg de proteína de membranas corticales de rata suspendidos en un volumen final de 500 μl de Tris-HCl 50 mM (pH 7,5). La unión no específica se determinó con 5-HT 10 μM.

Las placas se incubaron a temperatura ambiente en un agitador de placas durante 30 minutos. Los ensayos se interrumpieron por filtración rápida usando un aparato para recoger células Brandell a través de filtros Wallac-B pre-humedecidos con poli(etilenoimina) al 0,2% a 4°C durante 60-90 minutos. Los filtros se lavaron tres veces con 1 ml de HEPES 50 mM refrigerado en hielo y se secaron en un microondas o a temperatura ambiente. Se introdujeron en bolsas y se calentaron con meltilex de centelleo (Wallac) o se humedecieron con BetaplateScint (Wallac). La radiactividad unida al receptor se cuantificó usando un contador Big-Spot, un contador Betaplate (Wallac) o un contador LS (Packard).

Unión a 5-HT₄ humano (1)

Se prepararon y cultivaron internamente células HEK293 transfectadas con 5-HT_{4(d)} humano. Las células recogidas se suspendieron en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4°C) suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y la mezcla se homogeneizó usando un disruptor Polytron PT 1200 manual a máxima potencia durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 40.000 x g durante 30 minutos a 4°C. Después, los sedimentos se resuspendieron en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de HEPES 50 mM (pH 7,4 a 25°C), se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Una alícuota de fracciones de membrana se usó para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de ensayo de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVosx (Wallac).

Para los experimentos de unión, se incubaron 25 μl de compuestos de ensayo con 25 μl de [³H]-GR113808 (Amersham, final 0,2 nM) y 150 μl de homogeneizado de membrana y soluciones en suspensión de perlas WGA-SPA (Amersham) (10 μg proteína y 1 mg de perlas SPA/pocillo) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó con GR113808 1 μM (Tocris) a la concentración final. La incubación se interrumpió por centrifugación a 1000 rpm. La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento en un contador de placas MicroBeta (Wallac).

Todos los compuestos preparados en los ejemplos de trabajo descritos a continuación se comprobaron con este procedimiento, y mostraron valores de K_i de 0,3 nM a 30 nM respecto a la inhibición de la unión en el receptor 5-HT₄.

Unión a 5-HT₄ humano (2)

Se prepararon y cultivaron internamente células HEK293 transfectadas con 5-HT_{4(d)} humano. Las células recogidas se suspendieron en tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 4°C) suplementado con un cóctel inhibidor de proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y la suspensión se homogeneizó usando un disruptor Polytron PT 1200 manual a máxima potencia durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 40.000 x g durante 10 minutos a 4°C. Después, los sedimentos se resuspendieron en tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25°C) que contenía MgCl₂ 10 mM, se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Una alícuota de fracciones de membrana se usó para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de ensayo de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVosx (Wallac).

Para los experimentos de unión, se incubaron 50 μl de los compuestos de ensayo con 50 μl de [³H]5-HT (Amersham, final 8,0 nM) y 400 μl de homogeneizado de membrana (300 μg proteína/tubo) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó con GR113808 50 μM (Tocris) a la concentración final. Todas las incubaciones se interrumpieron por filtración rápida al vacío sobre filtros de papel de fibra de vidrio humedecidos con PEI al 0,2% usando un recolector BRANDEL seguido de tres lavados con tampón Tris 50 mM (pH 7,4 a 25°C). La radiactividad unida al receptor se cuantificó por recuento de centelleo líquido en un contador Packard LS.

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron afinidad por el receptor 5-HT₄.

Ensayo Funcional:

La presencia de receptores 5-HT₄ en el esófago de rata y la capacidad de demostrar agonismo parcial en la preparación de TMM se han descrito en la bibliografía (véase G.S. Baxter y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1991) 343: 439-446; M Yukiko y col. JPET (1997) 283: 1000-1008; y J.J. Reeves y col., Br. J. Pharmacol. (1991) 103: 1067-1072). Mas específicamente, la actividad agonista parcial puede medirse de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Se anestesiaron ratas SD macho (Charles River) con un peso de 250-350 g y después se sacrificaron por dislocación cervical. El esófago se diseccionó desde un punto inmediatamente próximo al estómago (incluyendo un trozo de estómago para marcar el extremo distal) hasta el nivel de la tráquea y después se introdujo en solución de Krebs reciente.

- 5 La capa exterior de músculo esquelético se retiró de una vez separándola de la capa de músculo liso subyacente usando fórceps (dirección del estómago a la tráquea). El tubo interior restante de músculo liso se conoce como TMM. Se recortó a 2 cm desde el extremo del estómago original y el resto se descartó.

- 10 Los TMM se montaron como tubos "abiertos" completos con orientación longitudinal en baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs aireada caliente (32°C). Los tejidos se sometieron a una tensión inicial de 750 mg y se dejaron equilibrar durante 60 minutos. Los tejidos se re-tensaron dos veces en intervalos de 15 minutos durante el periodo de equilibrado. El caudal de la bomba se ajustó a 2 ml/minuto durante este tiempo.

- 15 Después del equilibrado, la bomba se apagó. Los tejidos se expusieron a carbacol 1 μM y se contrajeron y alcanzaron un estado estacionario de contracción a los 15 minutos. Después, los tejidos se sometieron a 5-HT 1 μM (para preparar a los tejidos). Los tejidos se relajaron rápidamente en respuesta al 5-HT en un minuto. En cuanto tuvo lugar la máxima relajación y se tomó la medida, los tejidos se lavaron a máxima velocidad (66 ml/min) durante al menos 1 minuto y hasta que se volvió a la línea base original (pre-carbacol y 5-HT) (normalmente, la línea base queda por debajo de la original después del equilibrado inicial). El caudal de la bomba se redujo a 2 ml/min y los tejidos se dejaron durante 60 minutos.

- 20 Se construyó una curva acumulada de concentración-efecto (CEC) al 5-HT en el intervalo de 0,1 nM a 1 μM en incrementos de unidades semilogarítmicas (*curva 1 de 5-HT* en los análisis de datos). El tiempo de contacto entre dosis fue de 3 minutos o hasta que se produjo el estancamiento. Los tejidos respondieron más rápidamente al aumentar la concentración de 5-HT en el baño. Al final de la curva, los tejidos se lavaron (a velocidad máxima) lo más pronto posible para evitar la desensibilización de los receptores. La velocidad de la bomba se redujo a 2 ml/min y los tejidos se dejaron durante 60 minutos.

- 25 Se realizó una segunda CEC con 5-HT (para tejidos de control de tiempo), otro agonista de 5-HT₄ (patrón) o un compuesto de ensayo (*curva 2* en el análisis de datos). El tiempo de contacto varió para otros agonistas de 5-HT₄ y compuestos de ensayo y se ajustó de acuerdo con las respuestas individuales de los tejidos a cada agente particular. En los tejidos expuestos a un compuesto de ensayo, se añadió una alta concentración (1 μM) de antagonista de 5-HT₄ (SB 203.186: ácido 1*H*-indol-3-carboxílico, éster 2-(1-piperidinil)etílico, Tocris) al baño después de la última concentración del compuesto de ensayo. Esto se hizo para observar si podía invertirse la relajación inducida por el agonista (en caso de estar presente). El compuesto SB 203.186 invirtió la relajación inducida por 5-HT, recuperando el grado original de tono inducido por carbacol del tejido.

- 35 La actividad agonista de los compuestos de ensayo se confirmó pre-incubando previamente los tejidos con un antagonista de 5-HT₄ patrón 100 nM tal como SB 203.186. Se añadió SB 203.186 al baño 5 minutos antes de la adición de carbacol antes de la *curva 2*. Los tejidos deben "emparejarse" para los análisis de datos, es decir, el compuesto de ensayo en ausencia de SB 203.186 en un tejido se comparó con el compuesto de ensayo en presencia de SB 203.186 en un tejido distinto. No fue posible realizar una *curva 3*, es decir, *curva 1* de 5-HT₄, seguida de *curva 2* con compuesto de ensayo (-SB 203.186), seguida de *curva 3* con compuesto de ensayo (+SB 203.186).

40 **Aumento de AMPc inducido con agonista en células humanas HEK293 transfectadas con 5-HT_{4(d)}**

Las células humanas HEK293 transfectadas con 5-HT_{4(d)} se establecieron internamente. Las células se cultivaron a 37°C y con un 5% de CO₂ en DMEM suplementado con FCS al 10%, HEPES 20 mM (pH 7,4), 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de higromicina B (Gibco), 100 unidades/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomina.

- 45 Las células se cultivaron hasta una confluencia del 60-80%. El día anterior al tratamiento con compuestos, el FCS normal se sustituyó por FCS dializado (Gibco) y las células se incubaron durante una noche.

- 50 Los compuestos se prepararon en placas de 96 pocillos (12,5 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$). Las células se recogieron con PBS/EDTA 1 mM, se centrifugaron y se lavaron con PBS. En el inicio del ensayo, el sedimento celular se resuspendió en DMEM suplementado con HEPES 20 mM, pargilina 10 μM (Sigma) y 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (Sigma) a una concentración de $1,6 \times 10^5$ células/ml y se dejó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició por la adición de las células en placas (12,5 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$). Después de incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió Triton X-100 al 1% para interrumpir la reacción (25 $\mu\text{l}/\text{pocillo}$) y las placas se dejaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La detección de AMPc homogénea basada en fluorescencia resuelta en el tiempo (Schering) se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se usó un aparato de recuento ARVOsx multimarcaje (Wallac) para medir la HTRF (excitación 320 nm, emisión 665 nm/620 nm, retraso 50 μs , tiempo de ventana 400 μs).

- 55 Los datos se analizaron en base a la relación de intensidad de fluorescencia de cada pocillo a 620 nm y 665 nm seguido de cuantificación de AMPc usando una curva de AMPc patrón.

El aumento de producción AMPc inducido por cada compuesto se normalizó a la cantidad de AMPc producida por serotonina 1000 nM (Sigma).

Todos los compuestos de los ejemplos mostraron actividad agonista del receptor 5HT₄.

60 **Unión de dofetilida en seres humanos**

Se prepararon y cultivaron internamente células humanas HEK293S transfectadas con HERG. Las células recogidas se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se homogeneizaron usando un disruptor Polytron PT

1200 manual a máxima potencia durante 20 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 48.000 x g a 4°C durante 20 minutos. Los sedimentos después se resuspendieron, se homogeneizaron y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM (pH 7,4 a 4°C), se homogeneizaron, se dispensaron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su uso. Para la determinación de la concentración de proteínas se usó una alícuota de fracciones de membrana usando el kit de ensayo de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOSx (Wallac).

Los ensayos de unión se realizaron en un volumen total de 200 µl en placas de 96 pocillos. Veinte µl de compuestos de ensayo se incubaron con 20 µl de [³H]-dofetilida (Amersham, final 5 nM) y 160 µl de homogeneizado de membrana (25 µg de proteína) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó por dofetilida 10 µM a la concentración final. La incubación se interrumpió por filtración rápida al vacío sobre un filtro Betaplate GF/B prehumedecido al 0,5% usando un aparato para recoger células Skatron con Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,4 a 4°C. Los filtros se secaron, se introdujeron en bolsas de muestra y se rellenaron con Betaplate Scint. La radiactividad unida al filtro se cuantificó por recuento en un contador Wallac Betaplate.

Ensayo de I_{HERG}

Se usaron células HEK293 que expresan el canal de potasio HERG de forma estable para un estudio electrofisiológico. La metodología para la transfección estable de este canal en las células HEK puede encontrarse en otras referencias (Z. Zhou y col., 1998, Biophysical journal, 74, pág. 230-241). Antes del día del experimento, las células se recogieron de los matraces de cultivo y se colocaron en cubreobjetos de vidrio en medio MEM convencional con FCS al 10%. Las células de las placas se almacenaron en un incubador a 37°C manteniendo una atmósfera de O₂ al 95%/CO₂ al 5%. Las células se estudiaron entre 15-28 horas después de la recogida.

Las corrientes HERG se estudiaron usando técnicas de fijación de voltaje convencionales en el modo de la célula entera. Durante el experimento, las células se sometieron a una superfusión con una solución externa convencional con la siguiente composición (mM): NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; Glucosa, 10; HEPES, 5; pH 7,4 con NaOH. Los registros de células enteras se realizaron usando un amplificador de fijación de voltaje y pipetas de parche que tienen una resistencia de 1-3 MOhm cuando se llenan con la solución interna patrón con la siguiente composición (mM): KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA, 5, pH 7,2 con KOH. Sólo aquellas células con resistencias de acceso por debajo de 15 MΩ y resistencias al cierre > 1 GΩ se aceptaron para el experimento posterior. La compensación de resistencia en serie se aplicó hasta un máximo del 80%. No se realizó ninguna resta por escape. Sin embargo, la resistencia de acceso aceptable dependía del tamaño de las corrientes registradas y del nivel de compensación de resistencia en serie que puede usarse de manera segura. Después de lograr la configuración de células enteras suficiente para la diálisis de la célula con solución pipeteada (> 5 min), se aplicó un protocolo convencional de voltaje a la célula para provocar corrientes de membrana. El protocolo de voltaje es el siguiente. La membrana se despolarizó desde un potencial de soporte de -80 mV a +20 mV durante 1000 ms. A esto le siguió una rampa de descenso de voltaje (velocidad 0,5 mV mseg⁻¹) hasta el potencial de soporte. El protocolo de voltaje se aplicó a una célula de forma continua durante el experimento cada 4 segundos (0,25 Hz). Se midió una amplitud máxima de corriente de aproximadamente -40 mV durante la rampa. Una vez obtenidas las respuestas provocadas de corriente estables en la solución externa, se aplicó vehículo (DMSO al 0,5% en solución externa patrón) durante 10-20 minutos mediante una bomba peristáltica. Siempre que hubo cambios mínimos en la amplitud de la respuesta de corriente provocada en el estado de control con vehículo, se aplicó el compuesto de ensayo a una concentración 0,3, 1, 3 o 10 µM durante un periodo de 10 minutos. El periodo de 10 minutos incluía el tiempo durante el cual la solución suministradora estaba pasando a través del tubo procedente del depósito de la solución a la cámara de registro por medio de la bomba. El tiempo de exposición de las células a la solución de compuesto fue mayor de 5 minutos después de que la concentración de fármaco en el pocillo de la cámara alcanzase la concentración pretendida. Hay reversibilidad. Finalmente, las células se expusieron a una dosis alta de dofetilida (5 µM), un bloqueante específico de IKr, para evaluar la corriente insensible endógena.

Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente (23±1°C). Las corrientes de membrana provocadas se registraron en tiempo real en un ordenador, se filtraron a 500-1KHz (Bessel -3dB) y se muestrearon a 1-2KHz usando el amplificador de fijación de voltaje y un software específico para análisis de datos. La amplitud máxima de corriente, que tuvo lugar alrededor de los -40 mV, se midió posteriormente en el ordenador.

La media aritmética de los diez valores de amplitud se calculó en condiciones de control y en presencia de fármaco. El porcentaje de reducción de I_N en cada experimento se obtuvo con el valor de corriente normalizado usando la siguiente fórmula: $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$, donde I_D es el valor medio de corriente en presencia de fármaco e I_C es el valor medio de corriente en condiciones de control. Se realizaron experimentos distintos para cada concentración de fármaco o control frente a tiempo y la media aritmética de cada experimento se define como el resultado del estudio.

Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Los compuestos de ensayo (1 µM) se incubaron con MgCl₂ 3,3 mM y HLM 0,78 mg/ml (HL101) en tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C en placas de 96 pocillos hondos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, uno sin P450 y otro con P450. Sólo se añadió NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo P450 a los valores de tiempo 0, 10, 30 y 60 minutos, donde 0 minutos indica el momento en el que se añadió el NADPH a la mezcla de reacción del grupo P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo sin P450 a -10 y 65 minutos. Las alícuotas recogidas se extrajeron con una solución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. La proteína precipitada se centrifugó (2000 rpm, 15 minutos). La concentración de compuesto en el sobrenadante se midió con el sistema CL/EM/EM.

El valor de semivida se obtuvo representando el logaritmo natural de la relación del área de los picos de los compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea que mejor se ajusta a los puntos proporciona la velocidad de metabolismo (k). Ésta se transformó en el valor de semivida usando las siguientes ecuaciones:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k$$

Modelo de procedimiento de vaciado gástrico en ratas:

Los efectos de los compuestos sobre el vaciado gástrico de ratas se examinaron por el procedimiento modificado de D.A. Droppelman y col. (J. Pharmacol. Methods 4, 227-230 (1980)). La comida de ensayo, una comida calórica sin grasa, se preparó de acuerdo con el procedimiento de S. Ueki y col. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 49 (II), 618-625 (1999)). Se compraron ratas IGS-SD (macho, 7w, 230-270 g) en Charles River Japan (Atsugi). Estas ratas se usaron en los experimentos después de una semana de aclimatización. En los experimentos, las ratas se dejaron en ayunas 15 horas antes de los experimentos pero se les permitió acceso libre al agua. Cuarenta y cinco minutos antes del comienzo del experimento, se retiró el agua de la jaula para evitar que las ratas bebiesen agua. Cinco minutos antes de la administración de la comida de ensayo, se administraron compuestos de ensayo, cisaprida o vehículo por una vía apropiada a las ratas (n=8-10) en un volumen de 0,1 ml por 100 g de peso corporal. Como control positivo para el experimento se usó cisaprida (3 mg/kg). Las ratas recibieron 3 ml de la comida de ensayo por medio de una sonda y se devolvieron a las jaulas. Treinta minutos después de la administración de la comida, las ratas se sacrificaron por exposición a CO₂. Después de una laparotomía en la línea central, el estómago se ligó al esfínter esofágico inferior (LES) y al píloro. Después, el estómago se retiró y se pesó (A). Después de abrir y aclarar el estómago con solución salina al 0,9%, se secó la superficie con el tejido para retirar cualquier exceso de líquido y se pesó otra vez (B). Después de descartar las ratas que habían comido heces o en las que se había producido un fallo artificial, la velocidad de vaciado gástrico de los animales individuales se calculó con la fórmula:

$$\text{velocidad de VG (\%)} = (A-B)/\text{peso de la comida de ensayo.}$$

Motilidad gástrica en perros conscientes:

La operación quirúrgica en perros se realizó mediante el procedimiento modificado de Z. Itoh y col. (*Gastroenterol. Jpn.*, 12, 275-283 (1977)). Los efectos de los compuestos de ensayo sobre la motilidad gástrica en perros se examinaron por el procedimiento modificado de N. Toshida y col. (*J.Pharmacol.Exp/Ther.*, 257, 781-787 (1991)).

Evaluación en ayunas: A los animales se les había implantado de forma crónica un transductor de fuerza con indicador de tensión en el cuerpo gástrico y se les dejó en ayunas durante la noche previa al experimento. La motilidad gástrica se registró continuamente mediante un sistema de telemetría durante 8 horas después de la administración del compuesto. Para cuantificar el cambio en la motilidad gastrointestinal, el índice motor se determinó como el área bajo las curvas de contracción durante cada periodo de 2 horas dividida por la altura máxima de la contracción migratoria interdigestiva.

Evaluación en estado postprandial: A los animales se les había implantado de forma crónica un transductor de fuerza con indicador de tensión en el cuerpo gástrico y se les dejó en ayunas la noche antes del experimento. La motilidad postprandial se indujo alimentando a los animales con una comida sólida (100 gramos) y el compuesto se administró 2 horas después. La motilidad gástrica se registró continuamente mediante un sistema de telemetría durante 8 horas después de la administración del compuesto. El índice motor se determinó para cuantificar el cambio en motilidad gastrointestinal como el área bajo las curvas de contracción durante cada periodo de 1 hora dividido por el área bajo las curvas de contracción durante 1 h antes de la administración del compuesto.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral o tópica a mamíferos. En general, estos compuestos se administran de la forma más deseable a seres humanos en dosis en el intervalo de 0,3 mg a 750 mg por día, preferiblemente de 10 mg a 500 mg por día, aunque existirán necesariamente variaciones dependiendo del peso y estado de salud del sujeto que se esté tratando, la enfermedad que se esté tratando y la vía particular de administración seleccionada. Sin embargo, por ejemplo, para el tratamiento de la inflamación se emplea de la forma más deseable un nivel de dosificación que esté en el intervalo de 0,06 mg a 2 mg por kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías indicadas anteriormente y tal administración puede realizarse en una o en múltiples dosis. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden administrarse en una amplia diversidad de formas farmacéuticas, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma en comprimidos, cápsulas, gráneas, trociscos, caramelos duros, polvos, nebulizadores, cremas, pomadas balsámicas, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse de forma adecuada. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de la presente invención están presentes en tales formas de dosificación en niveles de concentración que están en el intervalo de 5% a 70% en peso, preferiblemente de 10% a 50% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dipotásico y glicina junto con diversos disgregantes tales como almidón y, preferiblemente, almidón de maíz, patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son habitualmente muy útiles para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos en relación con esto incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o pigmentos y, si se desea, también emulsionantes y/o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

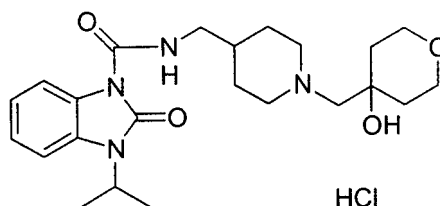
Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuate o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben estar convenientemente reguladas con un tampón (preferiblemente pH > 8) si es necesario y convertir primero el diluyente líquido en isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se logra fácilmente con técnicas farmacéuticas convencionales que conocen bien los especialistas en la técnica. Adicionalmente, también es posible administrar los compuestos de la presente invención por vía tópica al tratar afecciones inflamatorias de la piel y esto puede hacerse preferiblemente por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, pomadas y similares de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Ejemplos

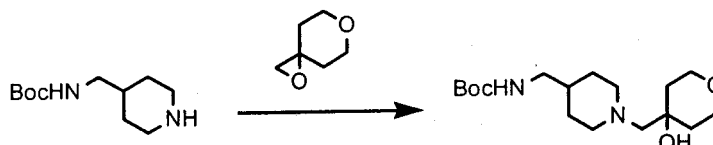
La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se indique lo contrario, todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del disolvente se realizó usando un rotavapor a presión reducida con un baño a temperatura de hasta 60°C; las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan solamente como ilustración; los puntos de fusión (pf) dados no están corregidos (el polimorfismo puede generar distintos puntos de fusión); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se comprobó mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC recubiertas previamente con gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ o placas de HPTLC precubiertas con Merck NH₂ F_{254s}), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (RMN), espectro de absorción de infrarrojos (IR), microanálisis o patrones de difracción de rayos X en polvo (PXRD). Los rendimientos se dan solamente con propósitos ilustrativos. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice Merck 60 (malla 230-400 ASTM) o Fuji Silysia Chromatorex[®] DU3050 (Amino Type, 30~50 μm). Los datos de los espectros de masas de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters) o un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL). Los datos de los espectros de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas ZMD2 (Waters) o en un espectrómetro de masas Quattro II (Micromass). Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o a 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 300) usando cloroformo deuterado (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolvente a menos que se indique lo contrario, en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho, etc. El espectro IR se midió con un espectrómetro de infrarrojos Shimadzu (IR-470). Las rotaciones ópticas se midieron usando un Polarímetro Digital JASCO DIP-370 (Japan Spectroscopic CO, Ltd.). Los patrones PXRD se determinaron usando un difractor de rayos X en polvo Rigaku RINT-TTR equipado con un cambiador automático de muestras, un goniómetro 2 teta-teta, ranuras de divergencia de rayos, un monocromador secundario y un contador de centelleo. La muestra se preparó para el análisis envasando el polvo en un recipiente para muestra de aluminio. La muestra se rotó a 60,00 rpm y se escaneó a 4°/min. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; pe (punto de ebullición, pf (punto de fusión), l (litros), ml (mililitros), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente(s)).

EJEMPLO 1:

Clorhidrato de N-({1-[4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



Etapa 1. ({1-[4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución agitada de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (22,3 g, 104 mmol) en metanol se le añadió 1,6-dioxespiro[2.5]octano (14,2 g, 124 mmol, Satyamurthy, Nagichettiar y col., *Phosphorus Sulfur*, **1984**, 19, 113) a temperatura ambiente.

Después, la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas. Los componentes volátiles se retiraron por evaporación y el aceite viscoso resultante se precipitó con una mezcla de hexano y éter dietílico. El precipitado se recogió por filtración y recristalizó con una mezcla de hexano y 2-propanol dando el compuesto del título 14,2 g (42%) en forma de polvo incoloro.

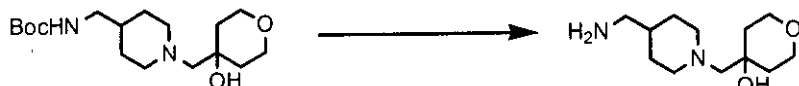
EM (ESI) m/z: 329 (M + H⁺).

pf: 104°C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23-1,31 (2H, m), 1,44 (9 H, s), 1,51-1,69 (8 H, m), 2,27-2,38 (4H, m), 2,83-2,88 (2H, m), 3,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,70-3,85 (4H, m).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62,17; H, 9,82; N, 8,53. Encontrado: C, 62,07; H, 9,92; N, 8,58.

Etapa 2. 4-([4-(aminometil)piperidin-1-il]metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol



5

A una solución de ($\{1-[(4\text{-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il})\text{metil}]piperidin-4-il\}$ metil)carbamato de *terc*-butilo (50,28 g, 153 mmol) en metanol se le añadió HCl 4N en dioxano (200 ml, 800 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 horas, los materiales volátiles se retiraron por evaporación. El material amorfo resultante se precipitó con éter dietílico/metanol (5:1). El precipitado se recogió y añadió gradualmente a NaOH acuoso 6N refrigerado en hielo (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano/metanol (10:1) 4 veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró dando 24,90 g (99%) del compuesto del título en forma de un material amorfo pardo claro.

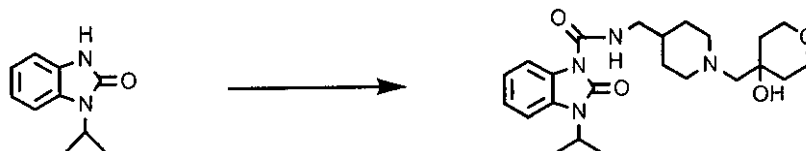
10

EM (ESI) m/z 229 ($\text{M} + \text{H}^+$).

15

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,19-1,28 (2H, m), 1,44-1,63 (8H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 2,32 (2H, s), 2,35 (2H, t, $J = 11,0$ Hz), 2,57 (2H, d, $J = 5,7$ Hz), 2,85-2,90 (2H, m), 3,70-3,81 (4H, m).

Etapa 3. *N*-([1-([4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il]metil)piperidin-4-il]metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



20

25

A una mezcla agitada de 1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (*J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2870-2880) (23,0 g, 130 mmol) y trietilamina (54,6 ml, 392 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió trifosgeno (38,8 g, 130 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) gradualmente a temperatura ambiente. Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió una solución de 4-([4-(aminometil)piperidin-1-il]metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol (etapa 2 del Ejemplo 1) (24,9 g, 109 mmol) y trietilamina (45 ml, 109 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) a la mezcla. Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 6 horas. Después de enfriar, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 4). Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se cromatografió en una columna de aminopropilada-de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) dando 31,3 g (67%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

30

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (1H, t upl, $J = 6,0$ Hz), 8,06 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,19 (1H, dt, $J = 1,5, 7,7$ Hz), 7,12 (1H, dt, $J = 1,3, 7,7$ Hz), 4,64 (1H, septete, $J = 7,0$ Hz), 4,08 (1H, s a), 3,68-3,44 (4H, m), 3,19 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,89 (2H, m), 2,20 (2H, s a), 2,09 (2H, m), 1,68-1,10 (9H, m), 1,47 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

EM (ESI) m/z : 431 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 64,16; H, 7,96; N, 13,01. Encontrado: C, 64,13; H, 7,97; N, 12,99.

35

Etapa 4. Clorhidrato de *N*-([1-([4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il]metil)piperidin-4-il]metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

40

A una solución agitada de *N*-([1-([4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il]metil)piperidin-4-il]metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida (27,0 g, 62 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió HCl-metanol al 10% (100 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, los materiales volátiles se retiraron por evaporación. El material amorfo resultante se precipitó con etanol/éter dietílico. El precipitado se recristalizó en etanol/éter dietílico (1:1) dando 26,5 g (90%) del compuesto del título en forma de polvo incoloro.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,49 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,50-1,70 (4H, m), 1,76-1,91 (5H, m), 3,00-3,12 (3H, m), 3,15-3,45 (3H, m), 3,60-3,70 (6H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 5,46-5,49 (1H, m), 7,13 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,86 (1H, m), 9,61-9,81 (1H, m).

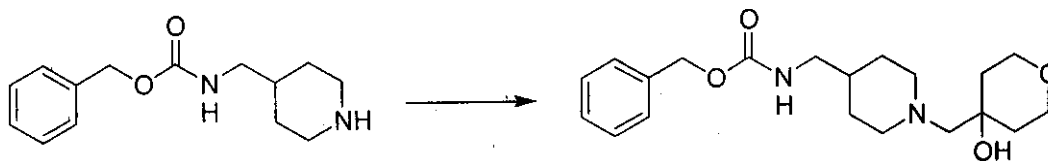
EM (ESI) m/z : 431 ($\text{M} + \text{H}^+$).

45

Anal. Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$: C, 59,15; H, 7,55; N, 2,00. Encontrado: C, 58,81; H, 7,57; N, 11,85.

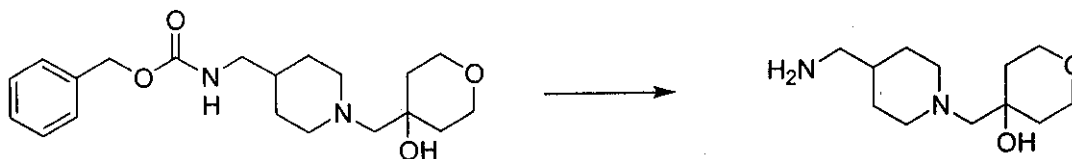
A continuación se describe una ruta alternativa para sintetizar 4-([4-(aminometil)piperidin-1-il]metil)tetrahidro-2H-piran-4-ol

Etapa 1. ([1-([4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il]metil)piperidin-4-il]metil)carbamato de bencilo



- 5 Una mezcla de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de bencilo (7,77 g, 31,3 mmol, Bose, D. Subhas y col., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6903) y 1,6-dioxespiro[2.5]octano (4,29 g, 37,6 mmol, Satyamurthy, Nagichettiar y col., *Phosphorus Sulfur*, **1984**, 19, 113) en metanol (93 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1:20) dando 5,60 g (49%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

Etapa 2. 4-[[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol



- 10 Una mezcla de (1-[[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]metil)carbamato de bencilo (5,60 g, 15,5 mmol, etapa 1) y paladio sobre carbón activado (10% en peso, 1,20 g) en metanol (250 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró al vacío dando 3,30 g (94%) del compuesto del título en forma de aceite ligeramente amarillo.

A continuación se proporciona otra ruta para sintetizar 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol.

15 Etapa 1. 1-[[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-carboxamida

- 20 La mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,791 g, 3,52 mmol) y NaOH acuoso 2N (1,76 ml, 3,52 mmol) en acetonitrilo (1,62 ml) se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después, a la mezcla se le añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,324 g, 3,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. Se añadió NaCl acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

Después de la retirada del disolvente, se añadieron MeOH (1,62 ml) e isonipecotamida (0,381 g, 2,88 mmol) al residuo, la mezcla se agitó a 75°C durante 14 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se cristalizó en MeOH-acetonitrilo dando 0,484 g (2,00 mmol) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,19 (s a, 1H), 6,69 (s a, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,70-3,50 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,15-1,85 (m, 3H), 1,65-1,50 (m, 6H), 1,40-1,25 (m, 2H).

Etapa 2. Tosilato de 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol

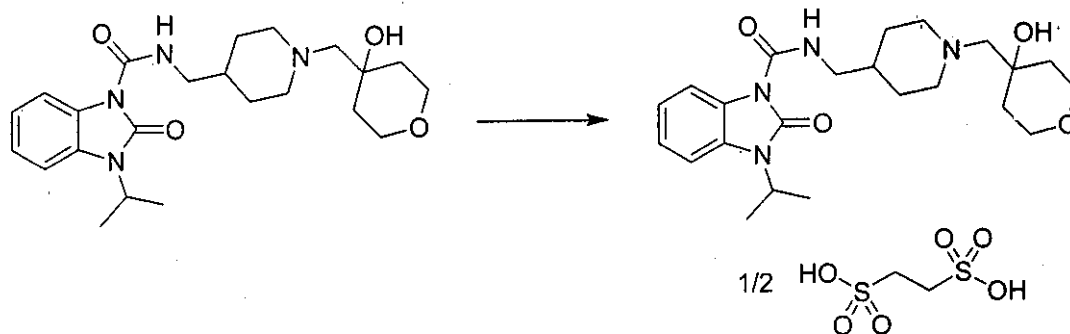
- 30 A una suspensión agitada de NaBH₄ (0,505 g, 13,2 g) en trietilenglicol dimetil éter (12,8 ml) se le añadió gota a gota la solución de 1-[[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-carboxamida (0,640 g, 2,64 mmol) y AcOH (0,765 ml, 13,2 mmol) en trietilenglicol dimetil éter (3,2 ml) a 80°C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 2N hasta que el pH tenía un valor < 3, después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadió CH₂Cl₂ (30 ml) y NaOH acuoso 2N hasta que el valor del pH de la fase acuosa fue > 10. La fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

- 35 A la solución residual (compuesto del título en trietilenglicol dimetil éter) se le añadió la solución de ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,408 g, 2,11 mmol) en MeOH (1,28 ml) a 60°C, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos aparecidos se recogieron por succión y se lavaron con hexano dando el compuesto del título (0,340 g, 0,849 mmol) en forma de sólido blanco.

- 40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s a, 2H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,11 (s a, 1H), 3,70-3,45 (m, 4H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,68 (d, J = 7,0, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 2,07 (t, J = 11,0, 2H), 1,65-1,45 (m, 4H), 1,55-1,35 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 2H).

EJEMPLO 2

Hemiedisilato de N-({1-[[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



5 A una solución agitada de *N*-((1-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida 1,51 g, (3,51 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y metanol (10ml) se le añadió una solución de ácido 1,2-etanodisulfónico dihidrato 397 mg (1,75 mmol) en metanol (5,0 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la primera tanda se secó al vacío durante 5 horas a 100°C dando 1,78 g de producto en bruto. Se disolvieron 1,61 g de producto en bruto en metanol (20 ml) y se añadió acetato de etilo (20 ml) a la solución. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el cultivo se secó al vacío durante 4 horas a 100°C dando el compuesto del título 1,13 g (61%) en forma de cristales incoloros.

10 EM (ESI) *m/z*: 431 (*M*+*H*⁺).

pf: 233°C

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

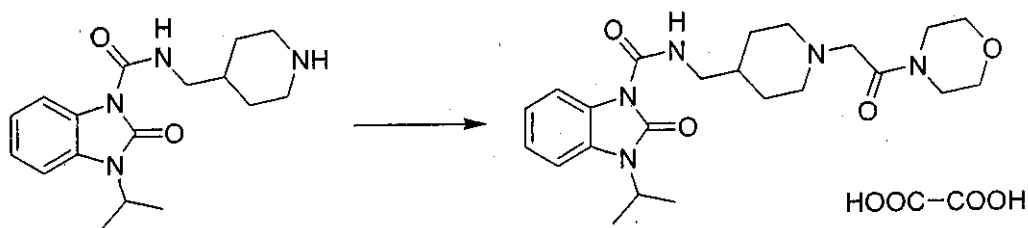
15 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 8,96 (0,25H, s a), 8,85 (1H, t a, *J* = 6,0 Hz), 8,61 (0,75H, s a), 8,06 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,21 (1H, dt, *J* = 1,3, 7,7 Hz), 7,13 (1H, dt, *J* = 1,2, 7,7 Hz), 5,26 (1H, s a), 4,65 (1H, septete, *J* = 7,0 Hz), 3,74-2,92 (12H, m), 2,64 (2H, s), 2,00-1,35 (9H, m), 1,47 (6H, d, *J* = 7,0 Hz).

Anal. Calcd. para C₂₃H₃₄N₄O₄·0,5 C₂H₆O₆S₂: C, 54,84; H, 7,09; N, 10,66; S, 6,10. Encontrado: C, 54,50; H, 7,24; N, 10,60; S, 6,08.

ángulo de patrón PXRD (2-Teta°): 10,2, 11,9, 16,3, 17,3, 17,6, 21,8, 24,2.

EJEMPLO 3

20 **Monooxalato de 3-isopropil-*N*-[[1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al mostrado en la Etapa 3 de la Preparación 1 usando 4-(cloroacetil)morfolina (B.G. Hazra; V.S. Pore; S.P. Maybhate, *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1989**, 21, 355-8).

25 EM (ESI) *m/z*: 440 (*M*+*H*⁺).

pf: 194,2 °C

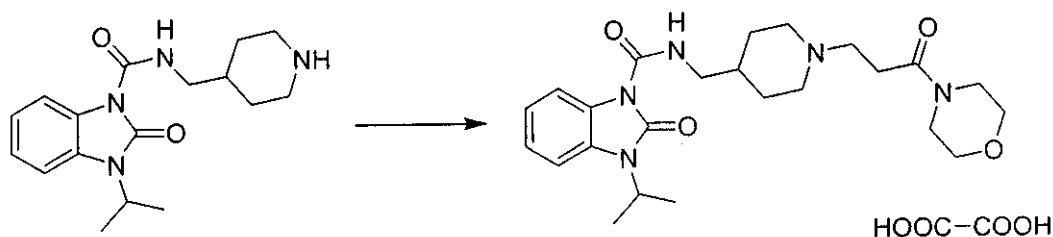
IR (KBr) *v*: 3443, 2934, 1765, 1728, 1686, 1659, 1612, 1551 cm⁻¹.

30 RMN de ¹H (CDCl₃) (sal libre) δ: 9,00-8,88 (1H, m), 8,30-8,22 (1H, m), 7,23-7,12 (3H, m), 4,78-4,62 (1H, m), 3,66 (4H, s), 3,70-3,58 (4H, m), 3,32 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 3,15 (2H, s); 2,94-2,84 (2H, m), 2,14-2,01 (2H, m), 1,86-1,23 (5H, m), 1,56 (6H, d, *J* = 7,0 Hz).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) (forma de sal) δ: 8,92-8,80 (1H, m), 8,07 (1H, d, *J* = 7,7 Hz), 7,45 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,26-7,06 (2H, m); 4,76-4,56 (1H, m), 4,10-2,60 (18H, m), 1,90-1,40 (3H, m), 1,49 (6H, d, *J* = 6,9 Hz).

Anal. Calcd. para C₂₅H₃₅N₅O₈: C, 56,27; H, 6,61; N, 13,13. Encontrado: C, 56,25; H, 6,82; N, 12,98.

EJEMPLO 4

Monooxalato .de..3-isopropil-N-[[1-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

5 A una mezcla de 3-isopropil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida (150 mg, 0,474 mmol) y 4-(3-cloro-propanoil)morfolina (G. Mattalia; C. Serafini; U. Bucciarelli, *Farmaco, Ed. Sci.*, **1976**, 31, 457-67) (300 mg, 1,185 mmol) en 4,7 ml de *N,N*-dimetilformamida se le añadió trietilamina (0,23 ml, 1,659 mmol) y yoduro sódico (178 ml, 1,185 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 6 días. Después, la mezcla de reacción se concentró por evaporación. El residuo se diluyó con NaHCO₃ acuoso 10 ml, se extrajo con diclorometano 30 ml

10 tres veces. El extracto combinado se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La TLC preparativa (eluyente: CH₂Cl₂/metanol = 10/1) proporcionó un aceite pardo amorfo 130 mg (60%). El material amorfo (130 mg) se disolvió en 3 ml de metanol y se acidificó con una solución de 24 mg de ácido oxálico en 2 ml de MeOH. La mezcla se concentró. La cristalización del residuo resultante con AcOEt-EtOH produjo un material amorfo blanco 107 mg en forma de compuesto del título.

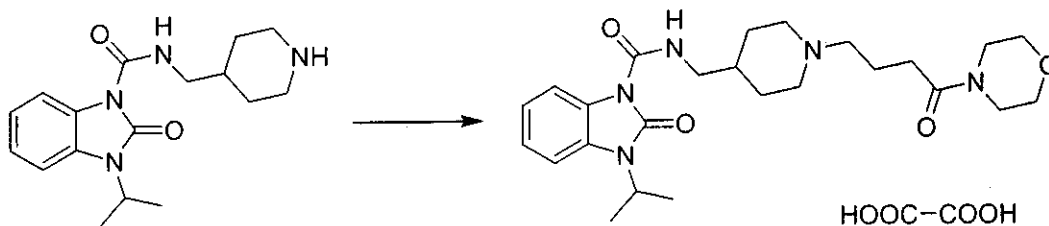
EM (ESI) m/z: 458 (M+H⁺)

15 IR (KBr) v: 3443, 2941, 1732, 1697, 1686, 1647, 1638, 1558 cm⁻¹.

RMN de ¹H (CDCl₃) (base libre) δ: 9,06-8,94 (1H, a), 8,24-8,19 (1H, m), 7,26-7,10 (3H, m), 4,76-4,64 (1H, m), 3,75-2,80 (10H, m), 2,60-1,30 (13H, m), 1,56 (6H, d, J = 7,0 Hz).

RMN de ¹H (CDCl₃) (forma de sal) δ: 9,10-9,00 (1H, m), 8,27-8,17 (1H, m), 7,33-7,12 (3H, m), 4,87-4,62 (1H, m), 3,78-2,65 (16H, m), 2,20-1,60 (7H, m), 1,56 (6H, d, J = 6,9 Hz).

20 Anal. Calcd. para C₂₆H₃₇N₅O₈·0,9C₂H₂O₄·1,3H₂O: C, 51,21; H, 6,40; N, 10,74. Encontrado: C, 50,90; H, 6,26; N, 11,13.

EJEMPLO 5**Monooxalato .de..3-isopropil-N-[[1-(4-morfolin-4-il-4-oxobutil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**

25 El compuesto del título se preparó con un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 4 usando 4-(4-cloro-butiril)morfolina (Schlesinger; Prill; B.G. Hazra; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 6123-6124).

EM (ESI) m/z: 472 (M+H⁺)

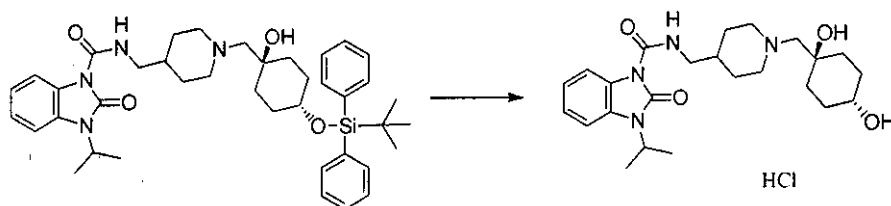
IR (KBr) v: 3443, 1728, 1686, 1647-1616, 1551 cm⁻¹.

30 RMN de ¹H (CDCl₃) (base libre) δ: 9,02-8,88 (1H, m), 8,31-8,20 (1H, m), 7,22-7,04 (3H, m), 4,80-4,60 (1H, m), 3,66-3,56 (8H, m), 3,40-3,22 (2H, m), 3,00-2,88 (2H, m), 2,50-2,30 (6H, m), 2,00-1,20 (7H, m), 1,57 (6H, d, J = 7,1 Hz).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) (forma de sal) δ: 8,93-8,79 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,27-7,08 (2H, m), 4,75-4,58 (1H, m), 4,47-2,30 (18H, m), 1,90-0,90 (7H, m), 1,49 (6H, d, J = 6,9 Hz).

Anal. Calcd. para C₂₇H₃₉N₅O₈: C, 57,74; H, 7,00; N, 12,47. Encontrado: C, 57,72; H, 7,03; N, 12,32.

EJEMPLO 6**Clorhidrato .de..N-{{1-[(trans-1,4-dihidroxetil)metil][piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**



Una mezcla de N-([1-((*trans*-4-[*tert*-butil(difenil)silil]oxi-1-hidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il]metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida (234 mg, 0,343 mol) y solución de HCl de MeOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se basificó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml x 3 veces) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio un residuo que se cromatógrafió en una columna de gel de sílice-NH eluyendo con acetato de etilo/*n*-hexano (1:1-2:1) dando 140,1 mg (92%) del compuesto del título en forma de jarabe incoloro.

EM (ESI) m/z: 445 (M+H⁺).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,93 (1H, t a, J = 5,87 Hz), 8,32-8,20 (1H, m), 7,25-7,03 (3H, m), 4,80-4,62 (1H, m), 3,94 (1H, m), 3,31 (2H, t, J = 6,10 Hz), 2,89 (2H, d a, J = 11,53 Hz), 2,36 (2H, s), 2,34 (2H, t, J = 11,86 Hz), 2,00-1,85 (2H, m), 1,82-1,25 (18H, m, incluyendo 6H, d, J = 7,09 Hz a 1,56 ppm).

140,1 mg de este jarabe se disolvieron en una solución de HCl en MeOH (4 ml), se concentró y se secó al vacío a 50°C durante 5 horas dando 139,2 mg del compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo.

EM (ESI) m/z: 445 (M+H⁺).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,35-8,75 (1H, m), 8,86 (1H, t, J = 6,59 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,74 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,58 Hz), 7,22 (1H, dt, J = 1,15 Hz, 7,42 Hz), 7,14 (1H, dt, J = 1,32 Hz, 7,74 Hz), 5,04 (1H, s a), 4,75-4,45 (1H, m), 3,70 (1H, s a), 3,59 (2H, d, J = 11,70 Hz), 3,50-2,90 (8H, m), 1,90-1,57 (8H, m), 1,57-1,30 (10H, m, incluyendo 6H, d, J = 6,92 Hz a 1,49 ppm).

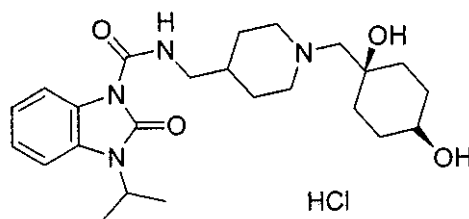
IR (KBr): 3285, 2936, 2677, 1728, 1686, 1611, 1549, 1481, 1375, 1298, 1204, 1157, 1101, 1018, 762 cm⁻¹.

Anal. Calcd para C₂₄H₃₆N₄O₄·HCl·2H₂O: C, 57,76; H, 7,88; N, 11,23. Encontrado: C, 57,54; H, 7,90; N, 11,21.

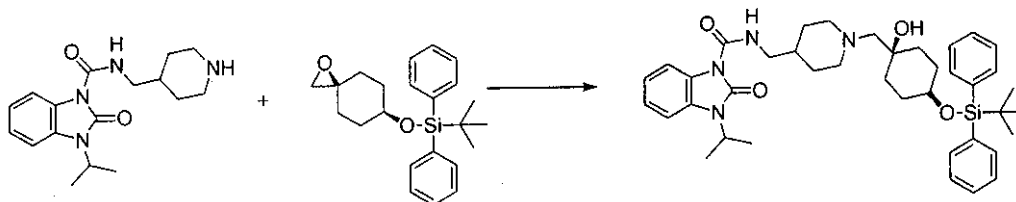
Ángulo de patrón PXRD (2-Teta^o): 8,3, 14,5, 17,7, 18,3, 19,1, 26,4, 27,5.

EJEMPLO 7

Clorhidrato de N-([1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il)metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida



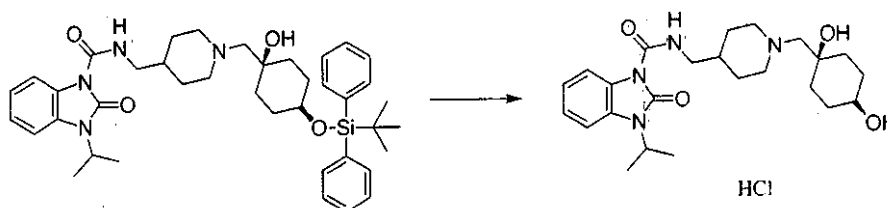
Etapa 1. N-([1-((*cis*-4-[*tert*-butil(difenil)silil]oxi-1-hidroxiciclohexil)metil)piperidin-4-il]metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 6 usando *tert*-butil[(3*S*,6*S*)-1-oxaespиро[2.5]oct-6-ilo]difenilsilano (Ejemplo 6, Etapa 1, isómero *cis*, 311,0 mg, 0,848 mmol) en lugar de *tert*-butil[(3*R*,6*R*)-1-oxaespиро[2.5]oct-6-ilo]difenilsilano.

EM (ESI) m/z: 683 (M+H⁺)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,91 (1H, t, J = 5,87 Hz), 8,30-8,22 (1H, m), 7,72-7,63 (4H, m), 7,45-7,30 (6H, m), 7,20-7,10 (3H, m), 4,80-4,63 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,29 (2H, t, J = 6,24 Hz), 2,83 (2H, d, J = 11,74 Hz), 2,26 (2H, t, J = 11,55 Hz), 2,18 (2H, s), 1,85-1,65 (4H, m), 1,65-1,50 (11H, m, incluyendo 6H, d, J = 7,15 Hz a 1,56 ppm), 1,40-1,30 (2H, m); 1,15-1,00 (11H, m, incluyendo 9H, s, 1,05 ppm).

Etapa 2. Clorhidrato de *N*-{[1-[(*cis*-1,4-dihidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 6 usando *N*-{[1-[(*cis*-4-*tert*-butil(difenil)silil)oxi-1-hidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (295,0 mg, 0,432 mmol) en lugar de *N*-{[1-[(*trans*-4-[difenil(trimetilsilil)metoxi]-1-hidroxiciclohexil)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida.

EM (ESI) *m/z*: 445 (*M*+*H*⁺).

- 10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,93 (1H, t a, *J* = 5,60 Hz), 8,31-8,22 (1H, m), 7,25-7,10 (3H, m), 4,80-4,62 (1H, m), 3,63-3,49 (1H, m), 3,31 (2H, t, *J* = 6,10 Hz), 2,89 (2H, d a, *J* = 11,54 Hz), 2,33 (2H, dt, *J* = 1,81 Hz, 11,70 Hz), 1,85-1,60 (16H, m, incluyendo 6H, d, *J* = 7,09 Hz a 1,57 ppm), 1,45-1,18 (4H, m).

165,7 mg de este jarabe se disolvieron en una solución de HCl en MeOH (4 ml), se concentró y se secó al vacío a 50°C durante 5 horas dando 164,7 mg del compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo.

EM (ESI) *m/z*: 445 (*M*+*H*⁺).

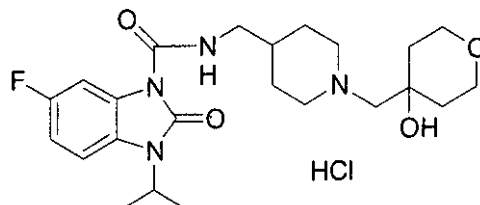
- 15 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 9,30-8,90 (1H, m), 8,86 (1H, t, *J* = 5,93 Hz), 8,07 (1H, d, *J* = 7,58 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 7,58 Hz), 7,22 (1H, dt, *J* = 1,48 Hz, 7,75 Hz), 7,15 (1H, dt, *J* = 1,15 Hz, 7,74 Hz), 4,75-4,58 (1H, m), 3,70-2,90 (11H, m), 1,90-1,67 (6H, m), 1,67-1,20 (12H, m, incluyendo 6H, d, *J* = 6,92 Hz a 1,49 ppm).

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

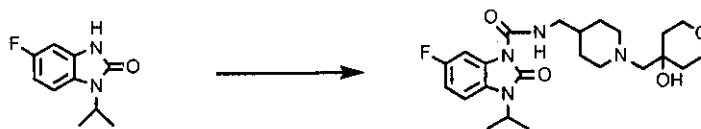
Anal. Calcd. para C₂₄H₃₆N₄O₄·HCl·5H₂O: C, 54,79; H, 8,05; N, 10,65. Encontrado: C, 54,75; H, 7,88; N, 10,56.

20 **EJEMPLO 8:**

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



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



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 5-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (I. Tapia y col., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2880) y 4-[(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2*H*-piran-4-ol (etapa 2 del Ejemplo 1).

- 30 EM (ESI) *m/z*: 449 (*M* + *H*⁺).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,12-1,70 (8H, m), 1,55 (6H, d, *J* = 7,0 Hz), 1,74 (2H, d a, 12,8 Hz), 2,31 (2H, s), 2,35 (2H, t a, *J* = 11,9 Hz), 2,88 (2H, d a, *J* = 11,7 Hz), 3,30 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 3,70-3,85 (4H, m), 4,62-4,75 (1H, m), 6,90 (1H, td, *J* = 9,0, 2,4 Hz), 7,02-7,07 (1H, m), 8,05 (1H, dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz), 8,85-8,92 (1H, m).

- 35 Etapa 2. Clorhidrato de 6-fluoro-*N*-{[1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 6-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (etapa 1 del Ejemplo 8).

EM (ESI) *m/z*: 449 (M+H⁺).

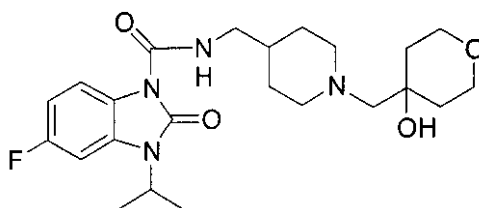
- 5 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 1,46 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,55-1,65 (4H, m), 1,70-1,91 (4H, m), 2,90-3,28 (8H, m), 3,50-3,67 (6H, m), 4,56-4,69 (1H, m), 5,30-5,37 (1H, m), 5,76 (1H, s), 7,08 (1H, td, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,44-7,49 (1H, m), 7,85 (1H, dd, J = 9,5, 2,5 Hz), 8,81-8,85 (1H, m).

Anal. Calcd. para C₂₃H₃₄FN₄O₄Cl: C, 56,96; H, 7,07; N, 11,55. Encontrado: C, 57,00; H, 7,20; N, 11,43.

Ángulo de patrón PXRD (2-Teta°): 10,0, 14,6, 16,2, 18,5, 23,2, 25,3, 27,3.

10 EJEMPLO 9:

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



Etapa 1. (5-fluoro-2-nitrofenil)isopropilamina

- 15 A una mezcla agitada de 2,4-difluoro-1-nitrobenzoceno (4,77 g, 30 mmol) y K₂CO₃ (4,14 g, 30 mmol) en THF (30 ml) se le añadió isopropilamina (1,77 g, 30 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Después de agitarse durante 13 horas, los materiales insolubles se retiraron con una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (5,25 g, 88%) en forma de aceite amarillo pálido.

EM (ESI) *m/z*: 405 (M+H⁺).

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,21 (1H, dd, J = 9,3, 6,0 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 11,7, 2,6 Hz), 6,39-6,29 (1H, m), 3,81-3,66 (1H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,4 Hz).

Etapa 2. 6-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

- 25 Una mezcla de (5-fluoro-2-nitrofenil)isopropilamina (Etapa 1 del Ejemplo 9, 5,85 g, 30 mmol) y Pd-C al 10% (600 mg) en MeOH se agitó en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. El catalizador se filtró en una capa de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (4,5 g, 28 mmol) y THF (100 ml) y después se agitó a 100°C durante 10 horas. Después de enfriar, los materiales volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y H₂O. Después de la extracción con acetato de etilo (3 veces), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) dando 3,47 g (60%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

30 EM (ESI) *m/z*: 195 (M+H⁺), 193 (M-H⁺).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,06-6,99 (1H, m), 6,90 (1H, dd, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,82-6,72 (1H, m), 4,83-4,62 (1H, m), 1,54 (6H, d, J = 7,1 Hz).

- 35 Etapa 3. 5-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

- A una mezcla agitada de 6-fluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (etapa 2 del Ejemplo 9, 0,58 g, 3 mmol) y *p*-nitrofenilcloroformiato (0,66 g, 3,3 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió trietilamina (1,25 ml, 9,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 horas, se añadió una solución de 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2*H*-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1, 0,75 g, 3,3 mmol) en diclorometano (15 ml) a la mezcla. Después de agitarse durante 4 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Después, la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 0,5N (10 ml) 5 veces y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice aminopropilada eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) dando 0,97 g (79%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

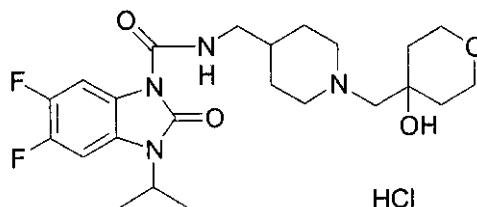
EM (ESI) *m/z*: 449 (M+H⁺).

- 45 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,84-8,74 (1H, m), 8,21-8,11 (2H, m), 7,02-6,91 (2H, m), 4,68-4,56 (1H, m), 3,87-3,72 (4H, m), 3,34-3,25 (2H, m), 2,93-2,82 (2H, m), 2,42-2,25 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,67-1,29 (13H, m).

Anal. Calcd. para C₂₃H₃₃N₄O₄F: C, 61,59; H, 7,42; N, 12,49. Encontrado: C, 61,45; H, 7,33; N, 12,40.

EJEMPLO 10:

Clorhidrato de 5,6-difluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

5 Etapa 1. 4,5-difluoro-*N*-isopropil-2-nitroanilina

Se disolvieron 4,5-difluoro-2-nitroanilina (3,48 g, 20 mmol), 2,2-dimetoxipropano (11,9 ml, 100 mmol) y ácido trifluoroacético (1,6 ml, 21 mmol) en tolueno (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió lentamente un complejo de boro-piridina (2,12 ml, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se cromatógrafió en una columna de aminopropil-gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (30:1) dando 2,42 g (56%) del compuesto del título en forma de sólido naranja claro.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,05 (1H, dd, J = 10,8, 8,6 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 12,6, 6,8 Hz), 3,77-3,62 (1H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,2 Hz).

15 Etapa 2. 5,6-difluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 9 a partir de 4,5-difluoro-*N*-isopropil-2-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 10).

EM (ESI) *m/z* 213 (M+H⁺), 211 (M+H⁺).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,00-6,89 (2H, m), 4,76-4,57 (1H, m), 3,86-3,69 (4H, m), 3,31 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,95-2,82 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 13,7 Hz), 2,31 (2H, s), 1,67-1,25 (10H, m), 1,55 (6H, d, J = 7,7 Hz).

20 Etapa 3. 5,6-difluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 5,6-difluoro-1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 2 del Ejemplo 10) y 4-{[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil}tetrahydro-2*H*-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

25 EM (ESI) *m/z*: 467 (M+H⁺).

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,88-8,78 (1H, m), 8,25-8,15 (1H, m), 6,94-6,79 (2H, m), 4,73-4,57 (1H, m), 3,86-3,69 (4H, m), 3,31 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,95-2,82 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 13,7 Hz), 2,31 (2H, s), 1,67-1,25 (10H, m), 1,55 (6H, d, J = 7,7 Hz).

30 Etapa 4. Clorhidrato de 5,6-difluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

Una mezcla de 5,6-difluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (Etapa 3 del Ejemplo 10, 113 mg, 0,242 mmol) y HCl al 10%-metanol (5 ml) se agitó durante 1 hora. Después, los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se recristalizó en etanol-éter dietílico dando 88 mg (72%) del compuesto del título en forma de polvo incoloro.

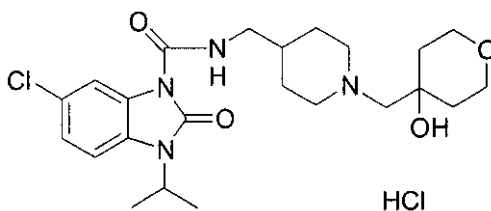
EM (ESI) *m/z*: 467 (M+H⁺).

35 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 8,82-8,71 (1H, m), 8,08-7,93 (1H, m); 7,78-7,67 (1H, m), 5,35-5,26 (1H, m), 4,69-4,52 (1H, m), 3,70-3,51 (6H, m), 3,41-2,91 (7H, m), 1,94-1,53 (8H, m), 1,45 (6H, d, J = 7,0 Hz).

Anal. Calcd. para C₂₃H₃₃N₄O₄F₂Cl·1H₂O: C, 53,96; H, 6,69; N, 10,94. Encontrado: C, 53,67; H, 6,64; N, 10,89.

EJEMPLO 11:

40 **Clorhidrato de 6-cloro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



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

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 5-cloro-1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (I. Tapia y col., *J. Med. Chem.*, 42, 2880 (1999)) y 4-{{4-(aminometil)piperidin-1-il}metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (etapa 2 del Ejemplo 1).

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

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 8,33-8,30 (1H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 7,04-7,03 (1H, m), 4,73-4,57 (1H, m), 3,82-3,71 (4H, m), 3,31 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,95-2,83 (2H, m), 2,41-2,29 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,67-1,25 (8H, m), 1,54 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

10 **Etapa 2. Clorhidrato de 6-cloro-*N*-({1-}[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 10 a partir de 6-cloro-*N*-({1-}[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (etapa 1 del Ejemplo 11)

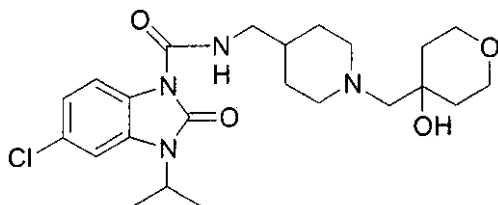
- 15 EM (ESI) m/z : 465 ($M+H^+$).

RMN de 1H ($DMSO-d_6$): δ 8,84-8,76 (1H, m), 8,10-8,07 (1H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 7,32-7,25 (1H, m), 5,38-5,32 (1H, m), 4,73-4,56 (1H, m), 3,70-3,55 (6H, m), 3,41-2,91 (7H, m), 1,95-1,58 (8H, m), 1,48 (6H, d, $J = 7,7$ Hz).

Anal. Calcd. para $C_{23}H_{34}N_4O_4Cl_2 \cdot 0,5H_2O$: C, 54,12; H, 6,91; N, 10,98. Encontrado: C, 53,85; H, 6,90; N, 10,78.

EJEMPLO 12:

- 20 **5-cloro-*N*-({1-}[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



Etapa 1. 5-cloro-*N*-isopropil-2-nitroanilina

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 10 a partir de 5-cloro-2-nitroanilina.

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 8,12 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz), 3,81-3,71 (1H, m), 1,33 (6H, d, $J = 6,2$ Hz).

Etapa 2. 6-cloro-1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

- 30 Una mezcla de 5-cloro-*N*-isopropil-2-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 12, 0,76 g, 3,54 mmol), hierro (0,99 g, 17,7 mmol) y cloruro amónico (0,38 g, 7,08 mmol) se suspendió en etanol (27 ml) y H_2O (9 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar, los materiales insolubles se filtraron con una capa de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió *N,N*-carbonildiimidazol (CDI, 0,57 g, 3,50 mmol) y THF (10 ml) y después se agitó a 100°C durante 10 horas. Después de enfriar, los materiales volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Después de la extracción con acetato de etilo (3 veces), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) dando 0,30 g (40%) del compuesto del título en forma de sólido blanco.

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 6,99-6,90 (2H, m), 6,84-6,74 (1H, m), 4,94-4,77 (1H, m), 1,64 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

- 40 **Etapa 3. 5-cloro-*N*-({1-}[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il)metil-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 6-cloro-1-isopropil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (Etapa 2 del Ejemplo 12) y 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

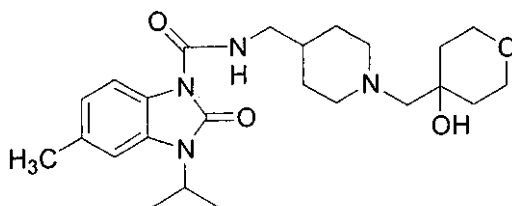
EM (ESI) m/z: 465 (M+H⁺).

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,88-8,78 (1H, m), 8,21-8,14 (1H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 4,73-4,56 (1H, m), 3,87-3,69 (4H, m), 3,30 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,94-2,84 (2H, m), 2,41-2,27 (4H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,67-1,25 (11H, m).

Anal. Calcd. para C₂₃H₃₃N₄O₄Cl: C, 59,41; H, 7,15; N, 12,05. Encontrado: C, 59,27; H, 7,10; N, 11,72.

EJEMPLO 13:

- 10 ***N*-{[1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida**



Etapa 1. *N*-isopropil-5-metil-2-nitroanilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 9 a partir de 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenzeno.

- 15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,12-8,01 (2H, m), 6,63 (1H, s), 6,42 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,94-3,72 (1H, m), 2,33 (3H, s), 1,32 (6H, d, J = 6,4 Hz).

Etapa 2. 1-isopropil-6-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 9 a partir de *N*-isopropil-5-metil-2-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 13).

- 20 EM (ESI) m/z: 191 (M+H⁺).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,04-6,93 (2H, m), 6,90-6,80 (1H, m), 4,82-4,63 (1H, m), 2,40 (3H, s), 1,55 (6H, d, J = 7,0 Hz).

Etapa 3. *N*-{[1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 1-isopropil-6-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (Etapa 2 del ejemplo 13) y 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahydro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

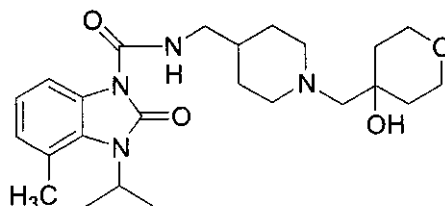
EM (ESI) m/z: 445 (M+H⁺)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,97-8,84 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01-6,93 (2H, m); 4,76-4,58 (1H, m); 3,85-3,69 (4H, m), 3,30 (2H, t, J = 6,4 Hz); 2,94-2,82 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,43-2,27 (4H, m), 1,80-1,68 (2H, m), 1,67-1,25 (11H, m).

- 30 Anal. Calcd. para C₂₄H₃₆N₄O₄: C, 64,84; H, 8,16; N, 12,60. Encontrado: C, 64,78; H, 8,29; N, 12,58.

EJEMPLO 14:

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



- 35 Etapa 1. *N*-{[1-[(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil]piperidin-4-il]metil}-3-isopropil-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 1-isopropil-7-metil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (l. Tapia y col., *J. Med. Chem.*, 42, 2880, (1999)) y 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

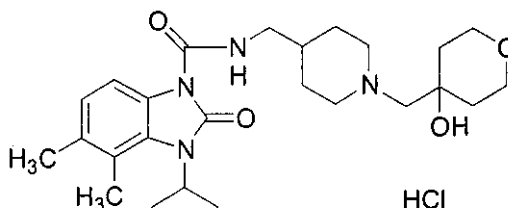
EM (ESI) m/z: 445 (M+H⁺)

- 5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,11-8,97 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,10-6,88 (2H, m), 4,99-4,82 (1H, m), 3,91-3,69 (4H, m), 3,29 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,94-2,82 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,43-2,27 (4H, m), 1,84-1,19 (7H, m), 1,62 (6H, d, J = 6,8 Hz).

Anal. Calcd. para C₂₄H₃₆N₄O₄: C, 64,84; H, 8,16; N, 12,60. Encontrado: C, 64,73; H, 8,35; N, 12,56.

EJEMPLO 15:

- 10 **Clorhidrato de N-{{1-[[4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil}-3-isopropil-4,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**



Etapa 1. N-isopropil-2,3-dimetil-6-nitroanilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 10 a partir de 2,3-dimetil-6-nitroanilina.

- 15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,82 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,52-3,34 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,24 (3H, s), 1,11 (6H, d, J = 6,2 Hz).

Etapa 2. 1-isopropil-6,7-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 9 a partir de N-isopropil-2,3-dimetil-6-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 15).

- 20 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,11 (1H, s a), 6,92-6,70 (1H, m), 5,00-4,82 (1H, m), 2,45 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,63 (6H, d, J = 7,0 Hz)

Etapa 3. Clorhidrato de N-{{1-[[4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil}-3-isopropil-4,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

- 25 A una mezcla agitada de 1-isopropil-6,7-dimetil-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Etapa 2 del Ejemplo 15, 204 mg, 1 mmol) y de p-nitrofenilcloroformiato (220 mg, 1,1 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 2 horas, se añadió una solución de 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1, 230 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (3 ml) a la mezcla. Después de agitarse durante 4 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Después, la fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 0,5N (5 ml) 5 veces y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se filtró sobre una capa de aminopropil-gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) y el filtrado se concentró. A la mezcla se le añadió HCl al 10%-metanol (5 ml) y se agitó durante 1 hora. Después, los componentes volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo recristalizó en etanol-éter dietílico dando 100 mg (20%) del compuesto del título en forma de polvo incoloro.

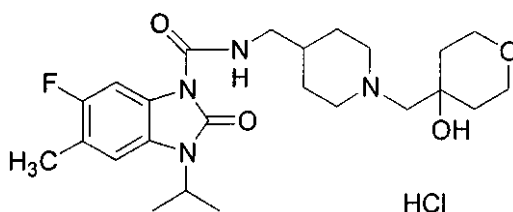
EM (ESI) m/z: 459 (M+H⁺).

- 35 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,96-8,87 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,34-5,21 (1H, m), 5,01-4,86 (1H, m), 3,69-3,53 (6H, m), 3,41-2,91 (7H, m), 2,45 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,87-1,70 (3H, m), 1,67-1,48 (5H, m), 1,52 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Anal. Calcd. para C₂₅H₃₉N₄O₄Cl·0,5H₂O: C, 59,57; H, 8,00; N, 11,12. Encontrado: C, 59,53; H, 7,98; N, 11,10.

EJEMPLO 16:

- 40 **Clorhidrato de 6-fluoro-N-{{1-[[4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il]metil]piperidin-4-il}metil}-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**



Etapa 1. 4-fluoro-*N*-isopropil-5-metil-2-nitroanilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 9 a partir de 1,4-difluoro-2-metil-5-nitrobenzoceno (T. Timothy y col., *J. Med. Chem.*, 35, 2321 (1992)).

5 EM (ESI) m/z : 213 ($M+H^+$).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 7,82 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,88-3,67 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,31 (6H, d, $J = 6,4$ Hz).

Etapa 2. 5-fluoro-1-isopropil-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 9 a partir de 4-fluoro-*N*-isopropil-5-metil-2-nitroanilina (Etapa 1 del Ejemplo 16).

EM (ESI) m/z : 209 ($M+H^+$).

RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 7,00-6,96 (1H, m), 6,92-6,90 (1H, m), 4,75-4,56 (1H, m), 2,31 (3H, s), 1,55 (6H, d, $J = 7,0$ Hz).

Etapa 3. 6-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 9 a partir de 5-fluoro-1-isopropil-6-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 2 del ejemplo 16) y 4-[(4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (Etapa 2 del Ejemplo 1).

EM (ESI) m/z : 463 ($M+H^+$)

20 RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 8,92-8,83 (1H, m), 7,96 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,75-4,56 (1H, m), 3,85-3,70 (4H, m), 3,30 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,94-2,82 (2H, m), 2,42-2,29 (7H, m), 1,84-1,19 (7H, m), 1,55 (6H, d, $J = 7,0$ Hz)

Etapa 4. Clorhidrato de 6-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 10 a partir de 6-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (etapa 3 del Ejemplo 16).

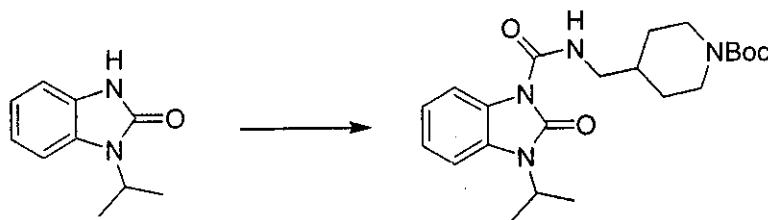
EM (ESI) m/z : 463 ($M+H^+$).

RMN de 1H ($DMSO-d_6$): δ 9,55-9,11 (1H, m), 8,89-8,74 (1H, m), 7,77 (1H, d, $J = 10,4$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 5,42-5,34 (1H, m), 4,70-4,56 (1H, m), 3,69-3,53 (6H, m), 3,52-2,91 (7H, m), 2,29 (3H, s), 1,87-1,70 (3H, m), 1,95-1,55 (8H, m), 1,48 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

30 Anal. Calcd. para $C_{24}H_{36}N_4O_4FCl$: C, 57,76; H, 7,27; N, 11,23. Encontrado: C, 57,47; H, 7,40; N, 11,05.

PREPARACIÓN 1

Etapa 1. 4-({[(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



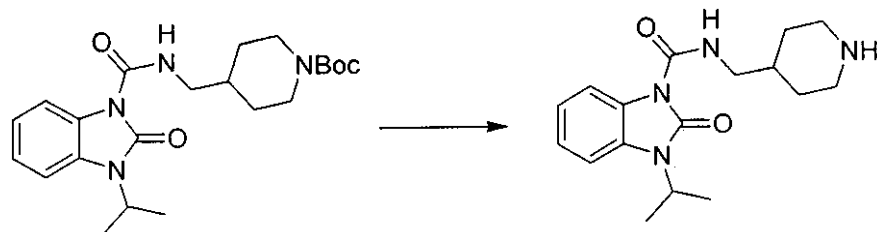
35 A una solución agitada de 1-isopropil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (*J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2870-2880) (3,00 g, 17,02 mmol) y trietilamina (7,12 ml, 51,06 mmol) en 70 ml de tetrahidrofurano se le añadió trifosgeno (5,15 g, 17,02 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 19 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (*J. Prugh, L.A. Birchenough y M.S. Egbertson, Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2357-60) (3,28 g, 15,32 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calentó a reflujo otras 24 horas. Después se enfrió y basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado 50 ml se extrajo con acetato de etilo 100 ml tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se

40

secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (eluyente: hexano/acetato de etilo = 5/1 a 1/2) proporcionó un aceite incoloro 3,99 g (62%) como compuesto del título.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,04-8,88 (1H, m), 8,83-8,20 (1H, m), 7,26-7,10 (3H, m), 4,80-4,60 (1H, m), 4,28-4,02 (2H, m), 3,32 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,82-2,60 (2H, m), 1,94-1,10 (5H, m), 1,57 (6H, d, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s).

5 Etapa 2. 3-isopropil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

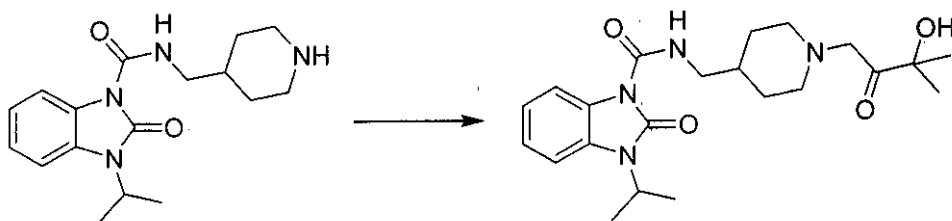


10 Una solución de 4-(((3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)carbonil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,992 g, 9,58 mmol) en 50 ml de ácido clorhídrico al 10% en metanol y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y basificó con Na₂CO₃ acuoso, se extrajo con CHCl₃ 100 ml tres veces. El extracto combinado se secó y concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (NH-gel de sílice, eluyente: CH₂Cl₂/metanol=100/1) proporcionó un aceite incoloro 2,272 g (75%) como compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 317 (M+H⁺)

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,93 (1H, a), 8,32-8,22 (1H, m), 7,24-7,02 (3H, m), 4,80-4,61 (1H, m), 3,31 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,20-3,05 (2H, m); 2,79-2,54 (2H, m), 1,84-1,52 (3H, m), 1,57 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,36-1,13 (2H, m).

15 Etapa 3. N-([1-(3-hidroxi-3-metil-2-oxobutil)piperidin-4-il]metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida, sal monoóxalato



20 Una mezcla de 3-isopropil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida (250 mg, 0,790 mmol), 1-bromo-3-hidroxi-3-metilbutan-2-ona (G. Bertram; A. Scherer; W. Steglich; W. Weber, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7955-7958 (181 mg, 1,343 mmol) y trietilamina (0,28 ml, 1,975 mmol) en 8 ml de tetrahidrofurano se calentó a reflujo durante 15 horas. Después se enfrió y diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso 20 ml, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (eluyente: CH₂Cl₂/metanol=100/1 a 30/1) produjo un aceite incoloro 202 mg (61%). El aceite (202 mg) se disolvió en 3 ml de metanol y se acidificó con una solución de 44 mg de ácido oxálico en 1 ml de MeOH. La mezcla se concentró. La
25 recristalización del sólido resultante con EtOH-AcOEt produjo un sólido blanco 246 mg como el compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 417 (M+H⁺).

pf: 140,5°C

IR (KBr) ν: 3404, 3306, 2980, 2941, 1728, 1690, 1612, 1541 cm⁻¹.

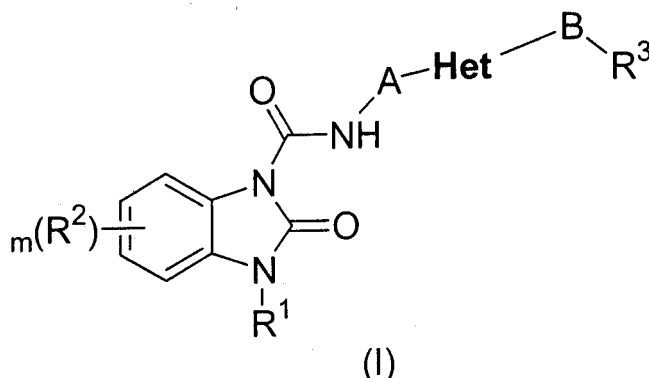
30 RMN de ¹H (CDCl₃) (base libre) δ 8,90 (1H, a), 8,30-8,20 (1H, m), 7,24-7,10 (3H, m), 4,78-4,61 (1H, m), 3,37 (2H, s), 3,33 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,00-2,86 (2H, m), 2,22-2,06 (2H, m), 1,90-1,22 (5H, m), 1,57 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,35 (6H, s).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) (forma de sal) δ: 8,92-8,81 (1H, m), 8,07 (1H, dd, J = 7,7, 6,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,28-7,10 (2H, m) 4,74-4,60 (1H, m), 4,36 (2H, bv), 4,00-2,70 (6H, m), 1,90-1,44 (5H, m), 1,49 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,24 (6H, s).

Anal. Calcd. para C₂₄H₃₄N₄O₈·0,3C₂H₆O·1H₂O: C, 54,88; H, 7,08; N, 10,41. Encontrado: C, 55,26; H, 7,18; N, 10,07.

REIVINDICACIONES

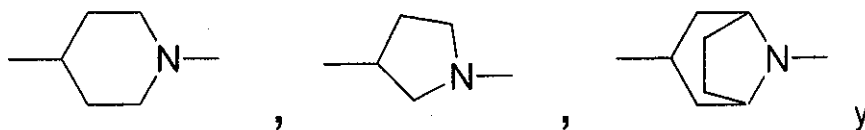
1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5 **Het** representa un grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno, al cual se une **B** directamente, y de 4 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ;
- A** representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 **B** representa un enlace covalente o un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, estando dicho grupo alquileo no sustituido o sustituido con un grupo oxo cuando R^3 representa un grupo heterocíclico;
- R^1 representa un grupo isopropilo o un grupo ciclopentilo;
- R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; **m** es 0, 1, 2, 3 ó 4; y
- R^3 representa
- 15 (i) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o
- (ii) un grupo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos, estando dicho grupo heterocíclico no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes β ,
- dichos sustituyentes α^1** se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo amino;
- 20 **dichos sustituyentes α^2** se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alquilo sustituido con hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y
- dichos sustituyentes β** se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo sustituido con hidroxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo sustituido con amino que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un grupo carbamoilo,
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde **Het** representa un grupo heterocíclico seleccionado de

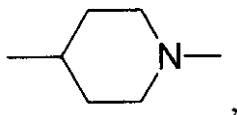


30

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

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

- 5 3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde **Het** representa un grupo de fórmula



y estando este grupo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ;

- 10 **A** representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono;

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

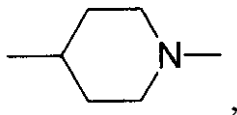
R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono; **m** es 0, 1 ó 2; y

- 15 R^3 representa

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

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

- 20 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde **Het** representa un grupo de fórmula



y estando este grupo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de el grupo compuesto por sustituyentes α^1 ;

- 25 **A** representa un grupo metileno;

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

R^1 representa un grupo isopropilo;

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

R^3 representa

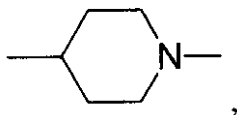
- 30 (i) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

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

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

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

- 40 5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde **Het** representa un grupo de fórmula



A representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

R¹ representa un grupo isopropilo;

R² representa un átomo de flúor, **m** es 0 ó 1; y

5 **R³** representa

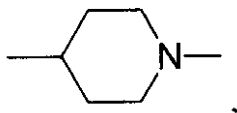
(i) un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 6 átomos de carbono, estando dicho grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo compuesto por sustituyentes α^2 , o

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

10 **dichos sustituyentes α^2** se seleccionan independientemente entre un grupo hidroxilo y un grupo amino; y

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

6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde **Het** representa un grupo de fórmula



15 **A** representa un grupo metileno;

B representa un grupo metileno;

R¹ representa un grupo isopropilo;

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

R³ representa

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

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

7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, donde

25 **R³** representa

(i) un grupo ciclohexilo sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, o

(ii) un grupo tetrahidropirano sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo.

8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 7, donde

R³ representa hidroxitetrahidropirano o dihidrociclohexilo.

30 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

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

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

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

35 6-fluoro-*N*-({1-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida,

o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la sal farmacéuticamente aceptable es un clorhidrato o hemiedisilato.

40 11. Una composición farmacéutica que incluye el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero.
- 5 13. Un compuesto para usar en el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la enfermedad se selecciona de enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, colón irritable (CI), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.
- 10 14. Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por la actividad del receptor 5-HT₄, en un sujeto mamífero.
- 15 15. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicha afección se selecciona de enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad gastrointestinal, trastorno de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, colón irritable (CI), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, enfermedad gastroesofágica, náuseas, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo, emesis, migraña, enfermedad neurológica, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, diabetes y síndrome de apnea.
16. Una combinación del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y otro agente farmacológicamente activo.
- 20 17. Una composición farmacéutica que incluye el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y otro agente farmacológicamente activo.