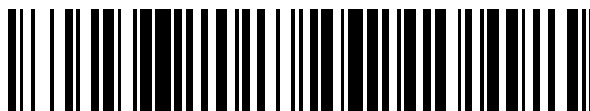


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 133**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2008 E 08712095 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2128154**

54 Título: **Compuesto de bencimidazol y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:

01.03.2007 JP 2007051842
08.03.2007 JP 2007059260
26.03.2007 JP 2007078845
30.03.2007 JP 2007093846

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2015

73 Titular/es:

mitsubishi tanabe pharma corporation
(100.0%)
2-10, Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

NAKANO, MASAKAZU;
MINOGUCHI, MASANORI;
HANANO, TOKUSHI;
ONO, SHIN-ICHIRO;
HORIUCHI, HIDEKI y
TESHIMA, KOJI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 541 133 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

Compuesto de bencimidazol y uso farmacéutico del mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una invención de un compuesto que es un agonista del receptor ORL-1 útil en el campo farmacéutico o una sal del mismo, o un medicamento que lo contiene.

Antecedentes de la técnica

10 El receptor ORL-1 (receptor opioide tipo 1) (véase el documento no patente 1, documento no patente 2) es un receptor encontrado en 1994 como el cuarto receptor opioide después de los receptores δ , κ y μ , y tiene aproximadamente el 60% de homología de la secuencia de aminoácidos con otros receptores opioides. Sin embargo, es claramente diferente de otros receptores opioides en que no está unido a naloxona, que es un antagonista de receptor opioide no selectivo (véase el documento no patente 2). Aunque el receptor ORL-1 también se expresa en órganos periféricos tales como intestino, bazo y similares, está ampliamente distribuido principalmente en el sistema nervioso central, y altamente expresado densamente particularmente en la corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo, amígdala y médula espinal (véase el documento no patente 3, documento no
15 patente 4).

20 En 1995, se identificaron secuencialmente ligandos endógenos para receptores ORL-1 por grupos de investigación en Francia y Suiza, y se nombraron como nociceptina (véase el documento no patente 5) y orfanina FQ (véase el documento no patente 6). La nociceptina se presenta por ser un péptido que consiste en 17 aminoácidos, que juega un papel importante en las funciones nerviosas centrales tales como aprendizaje, memoria, ansiedad y estrés (véase el documento no patente 7).

25 Para ser específicos, se ha presentado que la inyección de una cantidad traza de nociceptina en el hipocampo de rata induce un trastorno del aprendizaje en un ensayo de aprendizaje de laberinto de agua (véase el documento no patente 8), y ese ratón genéticamente deficiente en receptor de nociceptina rápidamente adquiere el conocimiento en un ensayo de aprendizaje de laberinto de agua en comparación con un ratón normal (tipo salvaje) y que el ratón genéticamente deficiente muestra potenciación mejorada a largo plazo (LTP) en el hipocampo en comparación con el ratón normal (véase el documento de no patente 9). Por tanto, la nociceptina se considera que actúa de forma supresora en la función de memoria-aprendizaje. Además, se ha presentado que la administración de nociceptina al ventrículo del cerebro de rata proporciona una actividad ansiolítica casi equivalente a la del diazepam en ensayos farmacológicos del comportamiento tal como ensayo de conflicto, ensayo de la caja de luz/oscuridad, ensayo del laberinto en cruz elevado y similares (véase el documento de no patente 10). Además, se ha presentado que el ratón genéticamente deficiente en nociceptina muestra hipersensibilidad al estrés y adaptabilidad disminuida al estrés en comparación al ratón normal (véase el documento de no patente 11). En otras palabras, se considera que la nociceptina tiene una acción fisiológica que funciona de forma defensiva a la ansiedad y al estrés, y se considera que un agonista de receptor ORL-1 muestra potencialmente una acción ansiolítica basada en un mecanismo de acción completamente diferente de la de los compuestos de benzodiazepina.
35

40 A partir de lo anterior, un compuesto que tiene una actividad agonista del receptor ORL-1 se sugiere que es útil para el tratamiento de trastorno mental, neuropatía y trastorno fisiológico, particularmente, mejora del trastorno de ansiedad y estrés, melancolía, lesión traumática, pérdida de memoria debido a la enfermedad de Alzheimer u otra demencia, síntoma de epilepsia y convulsión, síntomas de dolor agudo y/o crónico, alivio de los síntomas de abstinencia de drogas que incluyen síntomas de abstinencia provocados por el cese de drogas en abuso, abuso de alcohol, control del equilibrio hídrico, excreción de Na^+ , trastorno de presión sanguínea arterial, trastorno de la alimentación tal como obesidad y anorexia, y trastorno del sueño por el ritmo circadiano (véase los documentos de patente 1 a 9).

45 documento de no patente 1: FEBS Lett. 347:284-288, 1994

documento de no patente 2: FEBS Lett. 341:33-38, 1994

documento de no patente 3: Eur. J. Pharmacol. 340:1-15, 1997

documento de no patente 4: Pharmacol. Rev. 53:381-415, 2001

documento de no patente 5: Nature 377:532-535, 1995

documento de no patente 6: Science 270:792-794, 1995

50 documento de no patente 7: Br. J. Pharmacol. 129, 1261-1283, 2000

documento de no patente 8: Eur. J. Neurosci. 9, 194-197, 1997

documento de no patente 9: Nature 394, 577-581, 1998

documento de no patente 10: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 14854-14858, 1997

documento de no patente 11: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 10444-10449, 1999

documento de patente 1: JP-A-2000-26466

documento de patente 2: JP-A-11-228575

5 documento de patente 3: JP-A-10-212290

documento de patente 4: WO99/36421

documento de patente 5: WO98/54168

documento de patente 6: WO01/39775

documento de patente 7: WO00/06545

10 que describe agonistas o antagonistas del receptor ORL-1 para el tratamiento de dolor, ansiedad o abuso de alcohol.

documento de patente 8: WO03/082333

documento de patente 9: WO05/028466

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

15 El agonista del receptor ORL-1 conocido Ro64-6198 se ha presentado que tiene biodisponibilidad (BA) de 4% (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97: 4938-4943, 2000).

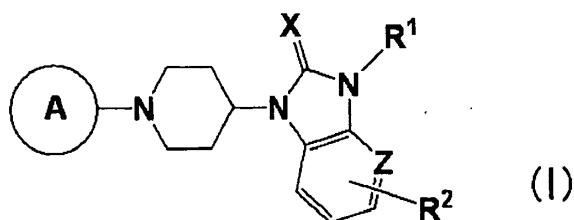
Los actuales inventores han estudiado de forma intensiva compuestos que tienen afinidad por receptores ORL-1, particularmente compuestos que tienen una acción agonista en receptores ORL-1, y encontraron que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I) o sales de los mismos tienen una fuerte acción agonista al receptor ORL-1, tienen una estabilidad metabólica superior y se espera que muestren alta disponibilidad biológica, lo que dio por resultado la terminación de la presente invención.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agonista del receptor ORL-1, que es fuerte y tiene alta selectividad y estabilidad metabólica superior en comparación con compuestos conocidos.

Medios para resolver los problemas

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente:

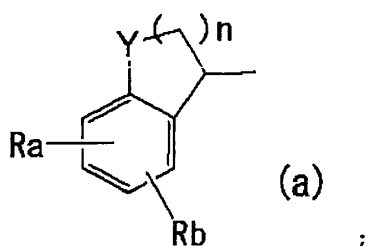
[1] Un compuesto representado por la Fórmula (I)



en donde



30 es la siguiente Fórmula (a)



n es un número entero de 1 a 3;

R¹ es alquilo C₁-C₆ -C(O)-NR³R⁴;

5 uno de R³ y R⁴ es un hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, o R³ y R⁴ en combinación opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, heterociclo que contiene nitrógeno saturado que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, fenoxi o benciloxi;

R² es hidrógeno o halógeno;

Ra y Rb son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcanoilamino C₂-C₆ o ciano

10 X es O o S;

Y es CH₂, C(CH₃)₂, O o S; y

Z es CH o N o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[2] El compuesto de [1], en donde R² es hidrógeno y X es O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [3] El compuesto de [1] que se selecciona de 2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, 2-{3-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, 2-{3-[1-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, 2-{3-(1-indan-1-il)piperidin-4-il}-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, 2-{3-(4-metil-1-indan-1-il)piperidin-4-il}-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, 2-{3-(3,3-dimetil-1-indan-1-il)piperidin-4-il}-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[4] El compuesto de [1] que es (R)-2-{3-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 [5] Un fármaco para el uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central relacionada con un receptor ORL-1, que comprende el compuesto (I) de cualquiera de [1 a 4], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[6] Un fármaco para el uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, que comprende el compuesto (I) de cualquiera de [1 a 4], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[7] Un fármaco para el uso en el tratamiento de un trastorno del sueño, que comprende el compuesto (I) de cualquiera de [1 a 4], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 [8] Un fármaco para el uso en el tratamiento del alcoholismo, que comprende el compuesto (I) de cualquiera de [1 a 4], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[9] Un fármaco para el uso en el tratamiento de la adicción a drogas, que comprende el compuesto (I) de cualquiera de [1 a 4], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 [10] Un fármaco para el uso en el tratamiento de un trastorno de ansiedad y estrés, que comprende el compuesto (I) de cualquiera de [1 a 4], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente memoria, la sal farmacéuticamente aceptable abarca sales de adición de ácido con ácido inorgánico y ácido orgánico, y sales con bases inorgánicas. Además, la presente invención también abarca una mezcla racémica de compuesto (I), y un enantiómero correspondiente del mismo.

Efecto de la invención

40 El compuesto (I) de la presente invención tiene una acción agonista del receptor ORL-1 superior, y es útil para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor ORL-1, por ejemplo, enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, trastorno de ansiedad y estrés, melancolía, lesión traumática, enfermedad de

Alzheimer, demencia, trastorno del sueño, adicción a drogas, alcoholismo), síntoma de dolor agudo y/o crónico, trastorno de presión sanguínea arterial y trastornos de la alimentación tal como obesidad y anorexia. Particularmente, como el compuesto de la presente invención es superior en la estabilidad metabólica y se espera que tenga alta biodisponibilidad en comparación a compuestos conocidos en la técnica anterior, es útil como una sustancia de fármaco de medicamentos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra la actividad agonista al receptor ORL-1 de los compuestos de los Ejemplos 2, 4 y 8.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La definición de cada símbolo de la fórmula (I) es como sigue. En la presente memoria, las definiciones se aplican sin importar si el término se usa solo o en combinación.

"Alquilo inferior" significa un alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo y similares, preferiblemente un alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, más preferiblemente metilo, etilo, propilo e isopropilo.

"Alquenilo inferior" significa un alquenilo C₂₋₆ lineal o ramificado, tal como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y similares, preferiblemente alquenilo C₂₋₄ lineal o ramificado.

"Halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo, preferiblemente cloro, flúor o bromo, particularmente preferiblemente flúor.

"Alcoxi inferior" significa un alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, pentiloxi, hexiloxi y similares, preferiblemente un alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, particularmente preferiblemente metoxi.

"Alcanoilamino" significa amino que tiene alcanilo C₂₋₆, tal como acetilamino, propionilamino, butirilamino, pentanoilamino y similares, preferiblemente acetilamino.

"Cicloalquilo" significa cicloalquilo C₃₋₇, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, preferiblemente ciclopropilo.

"Heterociclo que contiene nitrógeno saturado formado por R³ y R⁴ en combinación con el átomo de nitrógeno adyacente" significa un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente que tiene además 1 a 3 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre tal como piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, metilpiperazina, tiazolidina, 2,4-dioxotiazolidina y similares, preferiblemente piperazina, morfolina, pirrolidina y 2,4-dioxotiazolidina, particularmente preferiblemente pirrolidina y 2,4-dioxotiazolidina.

"-C(O)-" significa carbonilo.

"-NR⁵-C(O)- en donde R⁵ es como se define en la fórmula (I) mencionada anteriormente" significa una amida.

"-S(O)-" significa sulfinilo.

"-S(O)₂-" significa sulfonilo.

"Sal farmacéuticamente aceptable" abarca sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico y similares, y sales con bases inorgánicas tal como sodio, potasio, calcio, magnesio y similares.

Cuando el fenilo o el heterociclo que contiene nitrógeno saturado formado junto con el átomo de nitrógeno adyacente en la fórmula (I) se sustituye por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, fenoxi o benciloxi, el número de los sustituyentes es preferiblemente 1 a 3.

Por ejemplo, los siguientes compuestos de fórmula (I) pueden mencionarse: un compuesto seleccionado de

2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

2-{3-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

2-{3-[1-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

2-{3-(1-indan-1-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

1-(4-fluoro-1-indan-1-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona,

2-{3-(4-metil-1-indan-1-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, y

2-{3-(3,3-dimetil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

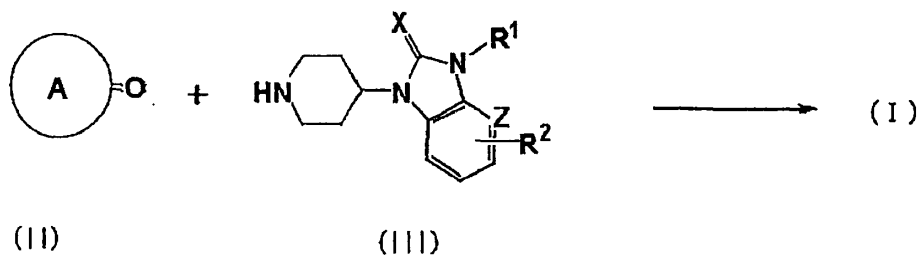
o una mezcla racémica de los mismos, o un enantiómero correspondiente de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto de la fórmula (I) (en donde



es como se especifica anteriormente) puede prepararse, por ejemplo, mediante los siguientes métodos.

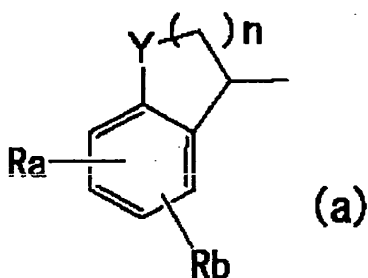
Método 1 (no según la invención)



en donde cada símbolo es como se define en la fórmula (I) mencionada anteriormente, con tal que



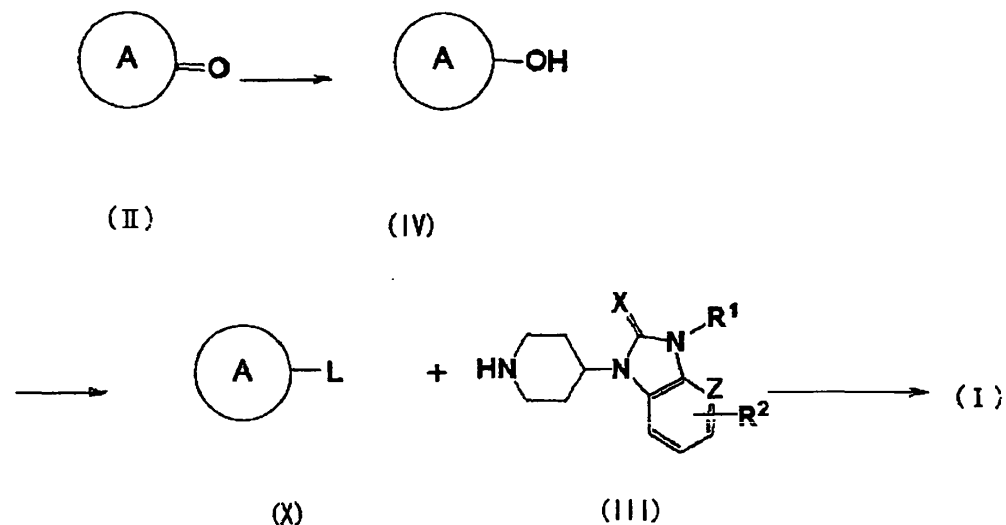
no sea



15 Un compuesto de la fórmula (II) está aminado de forma reductiva por un compuesto de la fórmula (III) para dar un compuesto de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (II) y la fórmula (III) son compuestos conocidos, y el compuesto de la fórmula (II) puede producirse por el método descrito en J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1160, 1973, y el compuesto de la fórmula (III) puede producirse por el método descrito en J. Med. Chem., 2001, 44, 3378 o Org. Lett., 2006, 8, 3311.

20 La aminación reductora de un ceto compuesto como la fórmula (II) usando amina como la fórmula (III) se describe en J. Org. Chem., 55, 2552-54, 1990. La reacción por este método incluye una reacción de cetona y amina en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), metanol o etanol o una mezcla de alcohol apropiado y THF en la presencia de Ti(IV)-isopropóxido y cianoborohidruro sódico. La temperatura de reacción es aproximadamente -78 a 100°C, y el tiempo de reacción es de varias docenas de minutos a 2 días.

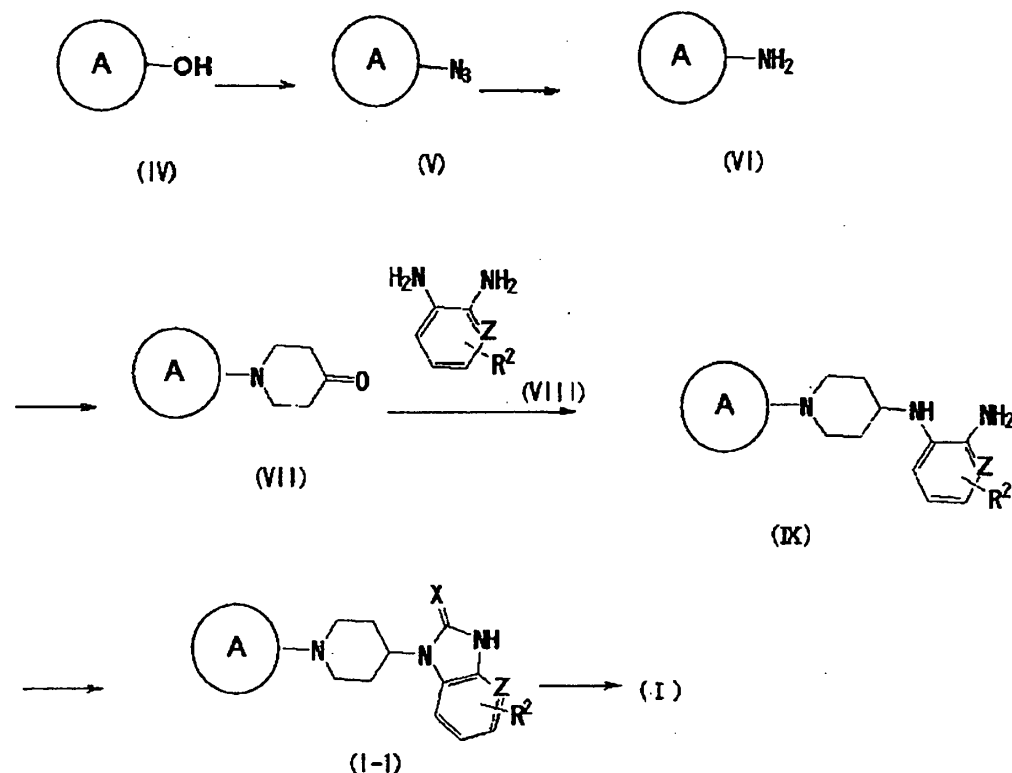
Método 2



en donde L es un grupo saliente tal como halógeno, arilsulfoniloxi, alquilsulfoniloxi, arilfosfiniloxi, alquifosfiniloxi y similares, y otros símbolos son como se definen en la fórmula (I).

- 5 Un compuesto de la fórmula (I) se obtiene por una reacción de sustitución del compuesto de la fórmula (III) y el compuesto (X), que se induce a partir del alcohol representado por la fórmula (IV), que se obtiene reduciendo cetona representada por la fórmula (II). La reacción de sustitución del compuesto de la fórmula (X) y el compuesto de la fórmula (III) se realiza en N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, metanol, etanol, dietiléter, etc., o un disolvente mixto de los mismos,
- 10 en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno y potasio, hidróxido de sodio, hidróxido sódico, hidruro sódico y similares o una base orgánica tal como trietilamina, diisopropiltilamina, piridina, dimetilaminopiridina y similares. Además, una cantidad catalítica a un pequeño exceso de yoduro sódico, yoduro de potasio y similares puede estar también presente. La temperatura de reacción es aproximadamente temperatura ambiente a 200°C, y el tiempo de reacción es de varios
- 15 minutos a 2 días.

Método 3



en donde cada símbolo es como se define en la fórmula (I).

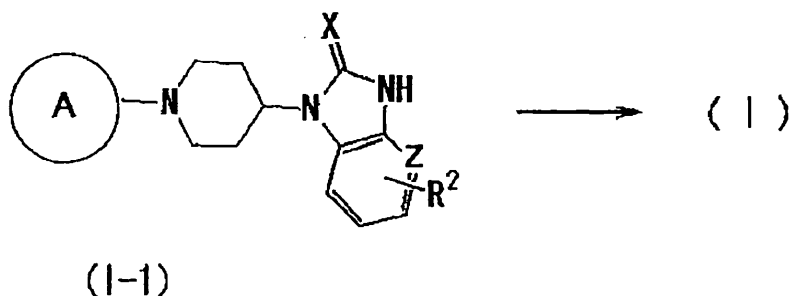
El compuesto de la fórmula (VII) puede producirse por el método descrito en el documento WO03/082333 y usando material de partida (IV) como se muestra en el esquema anterior.

- 5 El compuesto de la fórmula (VII) se trata con fenilendiamina o piridinadiazina representados por la fórmula (VIII) para dar el compuesto de la fórmula (IX), que se cicla para dar el compuesto de la fórmula (I-1) en donde R^1 es hidrógeno.

10 La aminación reductora del ceto compuesto de la fórmula (VII) con fenilendiamina o piridinadiazina de la fórmula (VIII) se realiza en N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, piridina, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, metanol, etanol, dietiléter, etc. o un disolvente mixto de los mismos en presencia de hidruro complejo de metal (por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, borohidruro de litio, hidruro de aluminio y litio, etc.). La temperatura de reacción es aproximadamente -78 a 100°C , y el tiempo de reacción es de varias docenas de minutos a 2 días. La fenilendiamina o piridinadiazina de la fórmula (VIII), y el ceto compuesto de la fórmula (VII) son compuestos conocidos. Por ejemplo, fenilendiamina de la fórmula (VIII) puede producirse por el método descrito en J. Org. Chem., 2001, 66, 919 u Org. Synth., 1943, 501, y la piridinadiazina puede producirse por el método descrito en Org. Synth., 1964, 34. El ceto compuesto de la fórmula (VII) puede producirse por el método descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 2343.

15 El compuesto de la fórmula (IX) producido por esta reacción puede carbonilarse o tiocarbonilarse por un método conocido (véase Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1996, 6, 1641, Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 962, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 1537 y similares) para dar el compuesto de la fórmula (I-1).

20 Método 4

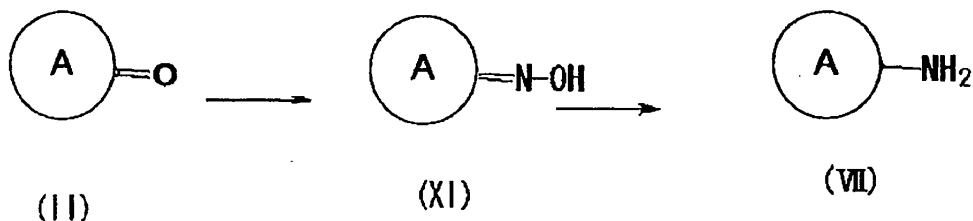


en donde cada símbolo es como se define en la fórmula (I).

El compuesto de la fórmula (I-1) en donde R^1 es hidrógeno se somete a alquilación, alquenilación, fenilación, bencilación o acilación para dar el compuesto de la fórmula (I).

- 25 El compuesto de la fórmula (I-1) en donde R^1 es hidrógeno puede someterse a alquilación, alquenilación, fenilación, bencilación o acilación por un método convencional, por ejemplo, en presencia del correspondiente haluro de alquilo, haluro de alqueno, haluro de bencilo o haluro de acilo tal como yoduro de metilo, bromuro de alilo, bromuro de bencilo, bromuro de etilo, cloruro de acetilo, bromoacetato de etilo y similares. Esta reacción se realiza en presencia de hidruro metálico tal como hidruro sódico a una temperatura de aproximadamente -78 a 100°C durante un tiempo de reacción de varias docenas de minutos a 2 días.

30 El compuesto (VII) puede obtenerse también mediante una reacción de reducción por medio del compuesto (XI) que puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con hidroxilamina, como se muestra en el siguiente esquema.

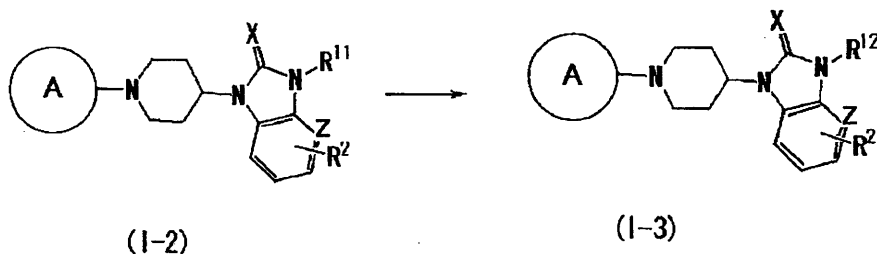


- 35 en donde el anillo A es como se define en la fórmula (I).

El compuesto de la fórmula (XI), que es un compuesto material de partida, puede producirse por un método conocido. Por ejemplo, los descritos en "The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds", Vol 2, p1 (1966) y "Organic Functional Group Preparations", Vol 3, p322 (1972) pueden aplicarse.

La reducción de oxima como la fórmula (XI) a amina puede realizarse por hidrogenación catalítica, aleación de Raney-hidróxido sódico, diborano e hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio y similar según un método conocido. Por ejemplo, los descritos en "Shin Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) vol. 14", p1339 (1978) pueden usarse.

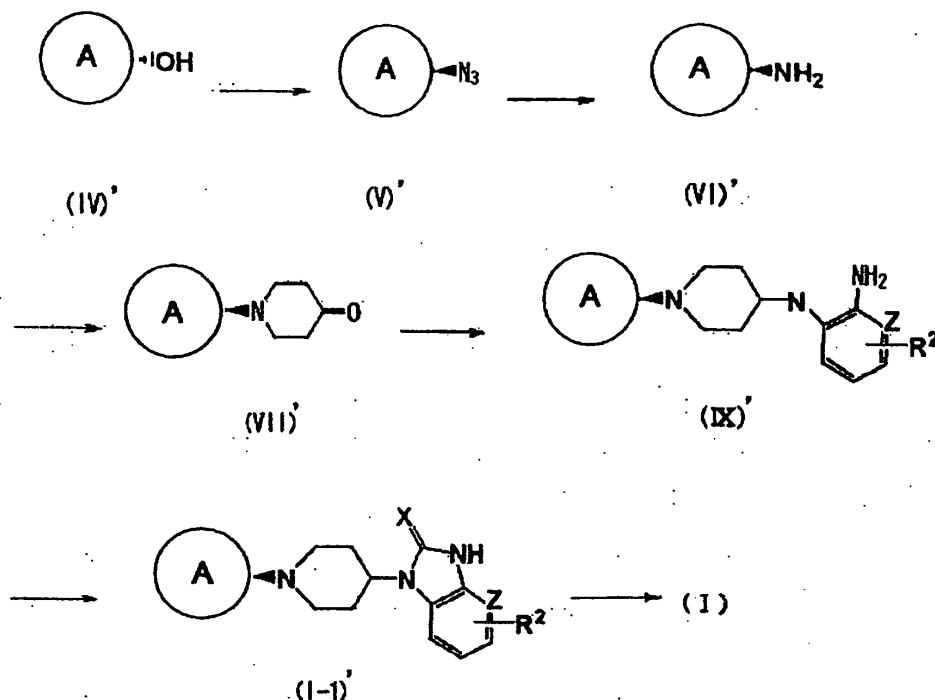
5 Método 5



en donde R^{11} es alquilo inferior-carboxilo, R^{12} es alquilo inferior- $C(O)NR^3R^4$, y R^3 , R^4 y otros símbolos son como se definen en la fórmula (I).

- 10 Un compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula (I-2) o un derivado reactivo del mismo y amina se hacen reaccionar para dar el compuesto de la fórmula (I-3). Un derivado reactivo del compuesto de ácido carboxílico incluye haluro de ácido tal como cloruro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mixto formado a partir de cloroformiato de etilo y similares, éster tal como éster metílico, éster etílico y similares, y derivados reactivos producidos a partir de carbodiimida tal como WSC-HCl (hidrocloruro de carbodiimida soluble en agua), DCC (diciclohexilcarbodiimida) y similares.
- 15 La reacción se realiza en un disolvente orgánico tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno y similares. La temperatura de reacción es aproximadamente -78 a 100°C , y el tiempo de reacción es de varias docenas de minutos a 2 días. Donde sea necesario, una base orgánica tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina y similar se usa como un barredor ácido.
- 20 Cuando el compuesto de la fórmula (I) sintetizado como se muestra anteriormente se obtiene como un racemato, un compuesto ópticamente puro puede producirse convirtiendo la mezcla racémica a un componente enantiómero de los mismos. También es posible separar el isómero estéricamente selectivo desde su mezcla racémica a una etapa intermedia adecuada.
- 25 Además, un enantiómero del compuesto de la fórmula (I) puede producirse usando un material de partida ópticamente activo (IV)' mediante el método descrito en el documento WO03/082333 como se muestra en el siguiente esquema.

Método 3'



en donde cada símbolo es como se define en la fórmula (I) mencionada anteriormente.

- Donde sea necesario, el compuesto obtenido de la fórmula (I) se convierte a una sal farmacéuticamente aceptable. La formación de sal se conoce per se, y se realiza a temperatura ambiente por un método bien conocido. No solo se consideran sales con ácido inorgánico sino también sales con ácido orgánico y, cuando el compuesto tiene un grupo carboxilo, también se consideran sales con base inorgánica y base orgánica. Sales de adición de ácido tales como hidrocloreto, oxalato, fumarato, maleato y similares, sal sódica, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y similares son ejemplos de dichas sales.
- 10 El compuesto de la presente invención puede administrarse oralmente y parenteralmente. La forma de dosificación incluye comprimido, cápsula, gránulo, polvo, inyección, pomada, supositorio y similares. Estos pueden formularse combinando el compuesto de la presente invención con varios aditivos farmacéuticamente aceptables tal como excipiente, agente de carga, lubricante, aglutinante, desintegrante, agente de recubrimiento, agente de formación de película, base, disolvente y similares, usando técnicas convencionales.
- 15 Aunque la dosis puede seleccionarse apropiadamente según el síntoma, edad, forma de dosificación y similar, es generalmente 0,1 a 5000 mg, preferiblemente 1 a 1000 mg por día en el caso de un preparado oral, que pueden administrarse en una a varias porciones.

Ejemplos

- 20 Resultados de Ejemplos, Ejemplos de preparación y ensayos farmacológicos se muestran en lo siguiente. Estos Ejemplos se proporcionan para el mejor entendimiento de la presente invención.

Ejemplo 1

1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

- Se disolvió α -tetralona (1,0 g) en etanol (20 ml), se añadió borohidruro sódico (0,26 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió ácido clorhídrico 1N (10 ml) para parar la reacción. El etanol se evaporó, y la disolución acuosa se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (10 ml), se añadió cloruro de tionilo (1,0 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 30 min. El cloroformo y el cloruro de tionilo se evaporaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en dimetilformamida (10 ml). Se añadieron carbonato de potasio (2,5 g), 4-(2-ceto-1-benzimidazolil)piperidina (0,50 g) y yoduro sódico (0,69 g), y la mezcla se agitó a 150°C durante 2 hr. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (481 mg) como un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,63-1,74 (m, 3H), 1,92-2,05 (m, 3H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,73 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 7,33 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 9,21 (brs, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348

Ejemplo 2

5 2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il]-N-metilacetamida

1-[1-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (476 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió 60% de hidruro sódico (66 mg), y la suspensión se agitó a 50°C durante 30 min. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió bromoacetato de etilo (0,167 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hr. Se añadió 40% de disolución de metilamina-metanol (5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (567 mg) como un polvo amarillo claro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,67-1,74 (m, 3H), 1,93-2,04 (m, 3H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 7H), 3,02 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,18 (brs, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 7,35 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=7,6$ Hz, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 419

Ejemplo 3

(R)-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

20 (1) (S)-(+)-1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftol (1,0 g) y difenilfosforilazida (2,23 g) se disolvieron en tolueno (10 ml), se añadió diazabicycloundeceno (1,23 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con tolueno, y la fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico 1N y agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar (R)-1-azido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,20 g) como un aceite incoloro.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,81-1,84 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 3H), 2,77-2,85 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 4H)

30 (2) (R)-1-Azido-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,20 g) se disolvió en un disolvente mezclado (11 ml) de tetrahidrofurano/agua (10:1), se añadió trifenilfosfina (2,35 g), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 2 hr. Después de enfriar la temperatura ambiente, el disolvente se evaporó, se añadió ácido clorhídrico 1N al residuo, y las sustancias no necesarias se eliminaron por extracción con acetato de etilo. La fase acuosa se alcalinizó con carbonato de potasio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por gel de sílice recubierto de amina para dar (R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamina (759 mg) como un aceite incoloro.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,67-1,81 (m, 2H), 1,92-2,05 (m, 2H), 2,34-2,82 (m, 2H), 3,98 (t, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,41 (d, $J=8,7$ Hz, 1H)

40 (3) (R)-1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ilamina (759 mg) se disolvió en etanol (7,3 ml), y se añadió carbonato de potasio (70 mg). Se añadió yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (1,59 g) disuelto en agua (4,4 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar (R)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-ona (910 mg) como una sustancia oleosa amarilla clara.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,59-1,69 (m, 2H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,43-2,49 (m, 4H), 2,75-2,82 (m, 4H), 2,86-2,92 (m, 2H), 4,00-4,05 (m, 1H), 7,07-7,22 (m, 3H), 7,77 (d, $J=6,9$ Hz, 1H)

45 (4) (R)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-ona (910 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (21 ml) y se añadió 1,2-fenilendiamina (859 mg). La disolución se enfrió con hielo, se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (2,31 g) y ácido acético (0,92 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se alcalinizó con carbonato de potasio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar (R)-N-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina (970 mg) como un sólido amarillo claro.

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,40 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,96-2,01 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,61-2,83 (m, 5H), 3,20-3,35 (m, 3H), 3,83-3,88 (m, 1H), 6,64-6,80 (m, 4H), 7,07-7,16 (m, 3H), 7,71 (d, $J=6,9$ Hz, 1H)

- (5) (R)-N-[1-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina (570 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (344 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (543 mg) como un sólido blanco.
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,63-1,74 (m, 3H), 1,92-2,05 (m, 3H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,73 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 7,33 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 9,21 (brs, 1H)
- FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348
- 10 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse según los Ejemplos mencionados anteriormente.
- Ejemplo 4
- (R)-2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida
- De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando (R)-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.
- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,65-1,75 (m, 3H), 1,93-2,04 (m, 3H), 2,28-2,33 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,70-2,86 (m, 7H), 3,02 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,15 (brs, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 7,35 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 419
- $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +17,2^\circ$
- Ejemplo 5
- 20 (S)-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- De la misma manera que en el Ejemplo 3 y usando (R)-(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftol, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,64-1,73 (m, 3H), 1,92-2,05 (m, 3H), 2,29-2,32 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,73 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 7,33 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 9,45 (brs, 1H)
- 25 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 348
- Ejemplo 6
- (S)-2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida
- De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando (S)-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,66-1,72 (m, 3H), 1,89-2,03 (m, 3H), 2,28-2,33 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 7H), 3,02 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,16 (brs, 1H), 7,06-7,22 (m, 6H), 7,35 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 419
- $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16,8^\circ$
- Ejemplo 7
- 35 1-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 5-metil-1-tetralona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,63-1,73 (m, 3H), 1,92-2,09 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,03-7,17 (m, 5H), 7,33 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 9,36 (brs, 1H)
- 40 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 362
- Ejemplo 8
- 2-{3-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida
- De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.
- 45

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,63-1,74 (m, 3H), 1,89-2,09 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,56-2,72 (m, 4H), 2,79 (d, $J=4,5$ Hz, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,16 (brs, 1H), 7,03-7,17 (m, 5H), 7,36 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7,86$ Hz, 1H)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 433

5 Ejemplo 9

(R)-1-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

10 (1) Una disolución de 5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ona (3,2 g), (R)-t-butilsulfonamida (2,4 g) y tetraisopropóxido de titanio (9,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a 75°C durante 96 hr. La mezcla de reacción se enfrió a -50°C, y se añadió borohidruro sódico (3,0 g) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó durante 7 hr mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar (RS)-2-metil-N-((S)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propano-2-sulfonamida (2,3 g) como un sólido marrón claro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,21 (s, 9H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 1H)

20 (2) (RS)-2-Metil-N-((S)-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)propano-2-sulfonamida (277 mg) se disolvió en 5-10% de cloruro de hidrógeno-metanol (25 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 hr bajo enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de aminosílice (hexano/acetato de etilo) para dar (R)-1-amino-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (130 mg) como una sustancia oleosa marrón. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,67-1,73 (m, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,52-2,71 (m, 2H), 3,97-4,00 (m, 1H), 7,03 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H)

25 (3) (R)-1-Amino-5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (1,71 g) se disolvió en etanol (20 ml), y se añadió carbonato de potasio (1,47 g). Yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (3,14 g) disuelto en agua (5 ml) se añadió, y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 5 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar (R)-1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-ona (1,84 mg) como una sustancia oleosa amarilla clara.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,50-1,70 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,43-2,58 (m, 5H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 2H), 4,01-4,13 (m, 1H), 7,04 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,6$ Hz, 1H)

35 (4) (R)-1-(5-Metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-ona (1,84 g) se disolvió en dicloroetano (55 ml) y se añadió 1,2-fenilendiamina (1,23 g). A la disolución se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (3,61 g) y ácido acético (0,97 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 hr, se alcalinizó con carbonato de hidrógeno y sodio saturado, y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar (R)-N-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina (1,83 g) como un sólido marrón claro.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,40 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 3H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,20-3,35 (m, 3H), 3,83-3,88 (m, 1H), 6,65-6,80 (m, 4H), 7,01 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=7,6$ Hz, 1H)

45 (5) (R)-N-[1-(5-Metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina (1,83 g) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml), 1'-carbonildiimidazol (973 mg) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y se cristalizó con hexano/acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,2 g) como un sólido blanco.

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,63-1,74 (m, 3H), 1,89-2,15 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,27-2,36 (m, 2H), 2,50-2,71 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,02-7,16 (m, 5H), 7,34 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 9,57 (brs, 1H)

FAB-MS ($M+H$) $^+$: 362

$[\alpha]_{\text{D}}^{29,7} = +38,4$ (c=0,5, cloroformo)

Ejemplo 10

(R)-2-{3-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

(R)-1-[1-(5-Metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (995 mg) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió hidruro sódico (132 mg, 60%), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 40 min. Se añadió bromoacetato de etilo (458 µl), y la mezcla se agitó durante 4 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Al residuo se añadió disolución de metilamina-metanol al 40% (30 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 hr, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna con gel de sílice (cloroformo/metanol) y se cristalizó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,0 g) como cristales amarillos claros.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,63-1,74 (m, 3H), 1,89-2,09 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,56-2,72 (m, 4H), 2,79 (d, J=4,5 Hz, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,16 (brs, 1H), 7,03-7,17 (m, 5H), 7,36 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,86 Hz, 1H)

15 FAB-MS (M+H)⁺: 433

[α]_D^{29,1} = +26,8 (c=0,5, cloroformo)

Ejemplo 11

1-[1-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 5-cloro-1-tetralona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,62-1,76 (m, 3H), 1,92-2,10 (m, 3H), 2,28-2,32 (m, 2H), 2,58-2,67 (m, 3H), 2,87-3,04 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,06-7,25 (m, 5H), 7,31 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J=7,5 Hz, 1H), 9,40 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 382

Ejemplo 12

25 2-{3-[1-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-[1-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,62-1,76 (m, 3H), 1,89-2,09 (m, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 3H), 2,79 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,17 (brs, 1H), 7,06-7,19 (m, 5H), 7,32 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,68 Hz, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 453

Ejemplo 13

1-[1-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 5,7-dimetil-1-tetralona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,62-1,72 (m, 3H), 1,93-2,13 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,27-2,34 (m, 5H), 2,54-2,99 (m, 6H), 3,86 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 3H), 7,34 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 9,62 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 376

Ejemplo 14

40 2-{3-[1-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-[1-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,65-1,71 (m, 3H), 1,92-2,07 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,25-2,33 (m, 5H), 2,61-2,84 (m, 8H), 3,00 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,21 (brs, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,35 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 447

Ejemplo 15

1-(1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5 De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 1-indanona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,78-1,86 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,79-3,09 (m, 4H), 4,35 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 9,64 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 334

Ejemplo 16

10 2-{3-(1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-(1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,76-1,86 (m, 2H), 2,08-2,16 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,80 (d, J=4,9 Hz, 3H), 2,82-3,10 (m, 4H), 4,35 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,17 (brs, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H), 7,23-7,26 (m, 3H), 7,36-7,43 (m, 2H)

FAB-MS (M+H)⁺: 406

Ejemplo 17

Hidrocloreto de 1-(4-fluoro-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

20 De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 4-fluoro-1-indanona, se sintetizó 1-(4-fluoro-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, que se convirtió entonces a hidrocloreto con disolución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 1,83 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,99-3,29 (m, 5H), 3,51 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,26 (t, J=9 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,86 (m, J=7,5 Hz, 1H), 10,9 (brs, 1H), 11,6 (brs, 1H)

25 FAB-MS (M+H)⁺: 352

Ejemplo 18

Hidrocloreto de 2-{3-(4-fluoro-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

30 De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-(4-fluoro-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, se sintetizó 2-{3-(4-fluoro-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, que se convirtió después a hidrocloreto con disolución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 1,87 (m, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,60 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,01-3,41 (m, 5H), 3,53 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,27 (t, J=9 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,82 (m, J=7,5 Hz, 1H), 8,11 (brs, 1H), 11,4 (brs, 1H)

35 FAB-MS (M+H)⁺: 423

Ejemplo 19

1-(4-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 4-metil-1-indanona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón.

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,74-1,85 (m, 2H), 2,11-2,16 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 7,04-7,18 (m, 5H), 7,26-7,34 (m, 2H), 9,54 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 348

Ejemplo 20

Hidrocloreto de 2-{3-(4-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-(4-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, se sintetizó 2-{3-(4-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, que se convirtió después a hidrocloreto con disolución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1,86 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 3,00-3,26 (m, 5H), 3,49 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 11,3 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H) $^+$: 419

Ejemplo 21

- 10 1-(6-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 6-metil-1-indanona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ_{TMS} : 1,78-1,86 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 5H), 7,23 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 9,37 (brs, 1H)

- 15 FAB-MS (M+H) $^+$: 348

Ejemplo 22

Hidrocloreto de 2-{3-(6-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

- 20 De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-(6-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, se sintetizó 2-{3-(6-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, que se convirtió después a hidrocloreto con disolución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1,86 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,03-3,26 (m, 5H), 3,49 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 11,3 (brs, 1H)

- 25 FAB-MS (M+H) $^+$: 419

Ejemplo 23

1-(7-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 7-metil-1-indanona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido marrón.

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ_{TMS} : 1,67 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,23 (m, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 7,00-7,22 (m, 7H), 9,33 (brs, 1H) FAB-MS (M+H) $^+$: 348

Ejemplo 24

Hidrocloreto de 2-{3-(7-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

- 35 De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-(7-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, se sintetizó 2-{3-(7-metil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, que se convirtió después a hidrocloreto con disolución de ácido clorhídrico 4N-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido marrón.

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ_{TMS} : 1,84 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,59 (d, J=4,5 Hz, 3H), 2,68-3,01 (m, 4H), 3,23-3,64 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 7,15 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 10,3 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H) $^+$: 419

Ejemplo 25

1-(3,3-dimetil-1-indan-1-ilpiperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 3,3-dimetil-1-indanona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,20 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 9,47 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 362

5 Ejemplo 26

2-{3-(3,3-dimetil-1-indan-1-il)piperidin-4-il}-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-(3,3-dimetil-1-indan-1-il)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,20 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,76-1,96 (m, 4H), 2,27-2,40 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,79 (d, J=4,7 Hz, 3H), 3,11 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 6,73 (brs, 1H), 7,06-7,19 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 2H)

FAB-MS (M+H)⁺: 433

Ejemplo 27

1-[1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

15 De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 1-benzosuberona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,40 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,91-2,15 (m, 6H), 2,34 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 7H), 7,24 (m, 1H), 9,46 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 362

20 Ejemplo 28

2-{3-[1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-[1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo claro.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,44 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,87-2,17 (m, 6H), 2,34 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 3H), 2,79 (d, J=4,9 Hz, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,17 (brs, 1H), 7,04-7,14 (m, 7H), 7,26 (m, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 433

Los siguientes compuestos de Ejemplos 29-45 pueden sintetizarse de la misma manera que en el Ejemplo 1.

30 Ejemplo 29

1-[1-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 5-metoxi-1-tetralona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,59-1,74 (m, 3H), 1,88-2,06 (m, 3H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,40-2,71 (m, 3H), 2,77-2,89 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 7,20 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,88 (brs, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 378

Ejemplo 30

1-[1-(5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

40 Ejemplo 31

1-[1-(5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 32

1-[1-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 33

1-[1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 34

1-[1-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5 Ejemplo 35

1-[1-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 7-fluoro-1-tetralona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,65-1,77 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,31-2,37 (m, 2H), 2,56-2,72 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 6,84 (dt, $J=2,7, 8,3$ Hz, 1H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,34 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=2,7, 10,7$ Hz, 1H), 9,28 (brs, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 366

Ejemplo 36

1-[1-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

15 Ejemplo 37

1-[1-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 38

1-[1-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 39

20 1-[1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 7-metoxi-1-tetralona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,63-1,76 (m, 3H), 1,89-2,05 (m, 3H), 2,29-2,36 (m, 2H), 2,57-2,73 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,73 (dd, $J=2,8, 8,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=8,3$ Hz), 7,06-7,11 (m, 3H), 7,32 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 9,02 (brs, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 378

Ejemplo 40

1-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 41

30 1-[(1-croman-4-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

De la misma manera que en el Ejemplo 1 y usando 4-cromanol, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,75-1,79 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 4,18-4,41 (m, 2H), 6,80 (dd, $J=0,9, 8,1$ Hz, 1H), 6,94 (dt, $J=1,0, 7,4$ Hz), 7,06-7,15 (m, 4H), 7,30 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,87 (brs, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 350

Ejemplo 42

1-[(1-tiocroman-4-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 43

40 1-[(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 44

1-[1-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 45

1-[1-(5-acetoamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

- 5 Los compuestos de los siguientes Ejemplos 46-74 pueden sintetizarse usando los compuestos obtenidos anteriormente y de la misma manera que en el Ejemplo 2.

Ejemplo 46

2-{3-[1-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-[1-(5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ_{TMS} : 1,63-1,73 (m, 3H), 1,88-2,05 (m, 3H), 2,23-2,35 (m, 2H), 2,46-2,71 (m, 3H), 2,78-2,88 (m, 5H), 3,02 (m, 1H), 3,89 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,50 (d, $J=3,7$ Hz, 2H), 6,14 (brs, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,04-7,21 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 7,46 (m, 1H)

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 449

- 15 Ejemplo 47

2-{3-[1-(5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 48

2-{3-[1-(5-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

- 20 Ejemplo 49

2-{3-[1-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 50

2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N,N-dimetilacetamida

Ejemplo 51

- 25 2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-acetamida

Ejemplo 52

2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-etilacetamida

Ejemplo 53

2-{3-[1-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

- 30 Ejemplo 54

2-{3-[1-(5-acetilamino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 55

2-{3-[1-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

- 35 Ejemplo 56

2-{3-[1-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 57

2-{3-[1-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

- 40 De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando (RS)-1-[1-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)]piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,64-1,78 (m, 3H), 1,89-2,03 (m, 3H), 2,29-2,36 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 4H), 2,80 (d, J=4,9 Hz, 3H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,13 (brs, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,36 (d, J=7,4 Hz), 7,54 (dd, J=2,6, 10,6 Hz, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 437

5 Ejemplo 58

2-{3-[1-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 59

2-{3-[1-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 60

10 2-{3-[1-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 61

2-{3-[1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-[1-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,64-1,76 (m, 3H), 1,92-2,01 (m, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,73 (d, J=7,9 Hz, 3H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,14 (brs, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,99-7,16 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (m, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 449

Ejemplo 62

20 2-{3-[1-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 63

1-[2-(metilamino)etil]-3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 64

1-[2-(dimetilamino)etil]-3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

25 Ejemplo 65

1-(2-metoxietil)-3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Ejemplo 66

2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropilacetamida

Ejemplo 67

30 2-{3-[1-(1-croman-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

De la misma manera que en el Ejemplo 2 y usando 1-[(1-croman-4-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ_{TMS}: 1,75-1,78 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,97-2,14 (m, 2H), 2,24-2,37 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,75-2,86 (m, 5H), 3,02-3,05 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,13-4,19 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,12 (brs, 1H), 6,80 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,94 (dt, J=0,9, 7,4 Hz, 1H), 7,05-7,18 (m, 4H), 7,34 (m, 1H), 7,59 (d, J=7,7 Hz, 1H)

FAB-MS (M+H)⁺: 421

Ejemplo 68

2-{3-[1-(1-tiocroman-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 69

40 2-{3-[1-(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-tiocromen-4-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 70

2-{3-[1-(5-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 71

2-{3-[1-(8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

5 Ejemplo 72

2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-6-fluoro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 73

ácido 2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-acético

Ejemplo 74

10 2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-tioxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida

Ejemplo 75

fumarato de (R)-2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-imidazo[4,5-b]piridin-1-il}-N-metilacetamida

15 El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco preparando una disolución de acetona de una forma amorfa obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 142 y usando (R)-1-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y tratando la disolución de acetona con 1,1 equivalentes de ácido fumárico.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ_{TMS}: 1,60-1,75 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 2H), 2,35-2,55 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,60-2,90 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,62 (s, 2H), 7,02-7,25 (m, 4H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,94 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H)

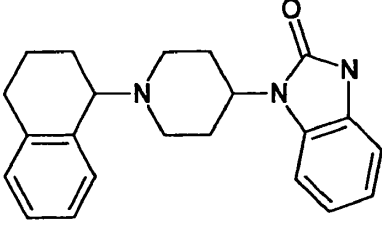
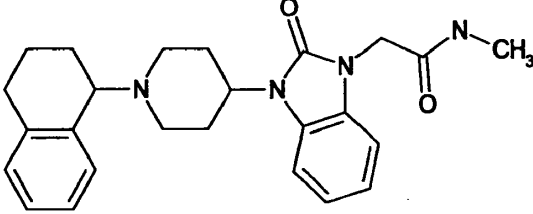
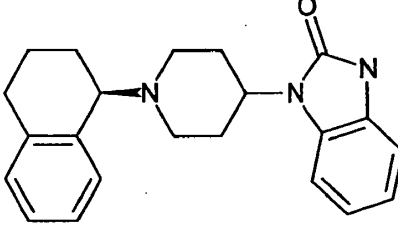
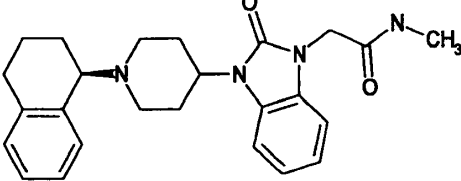
FAB-MS (M+H)⁺: 420

[α]_D²⁴ = +13,65° (c 0,25, metanol)

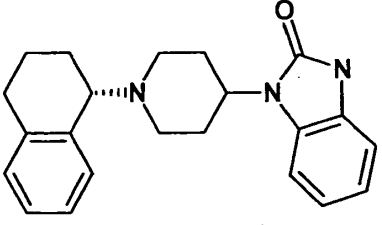
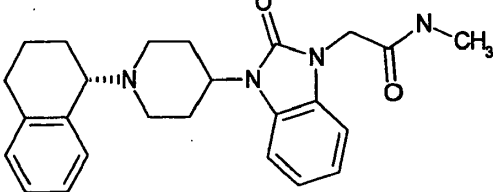
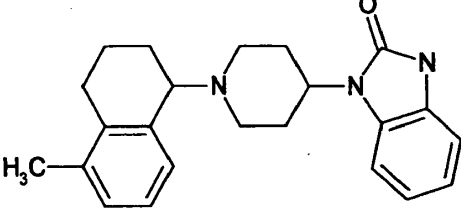
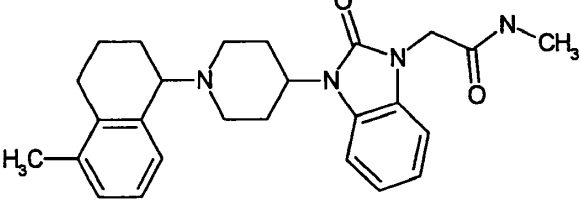
Las fórmulas estructurales de los compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en las siguientes Tablas.

25

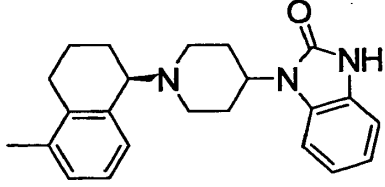
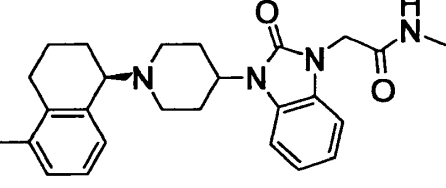
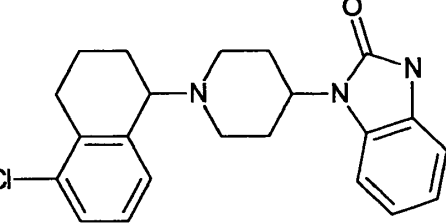
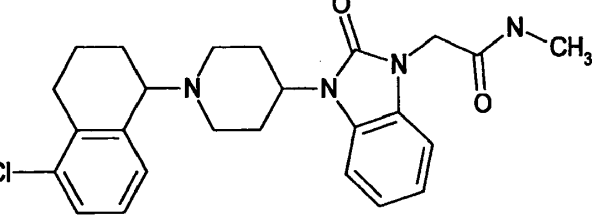
[Tabla 1]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
1	
2	
3	
4	

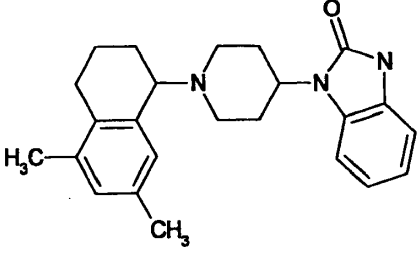
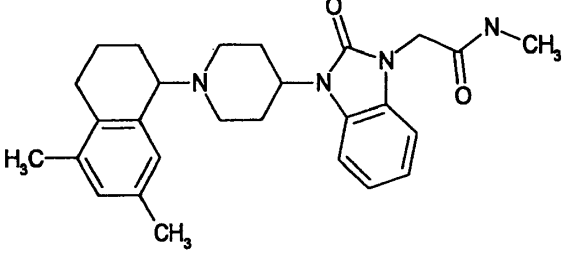
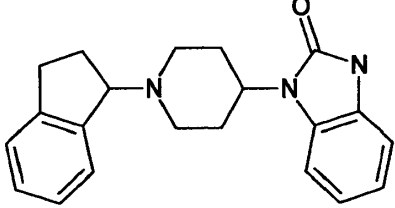
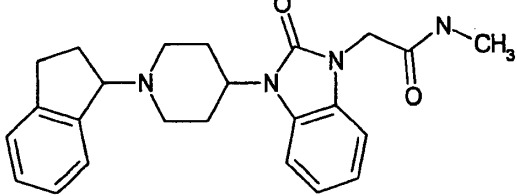
[Tabla 2]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
5	 <chem>Cc1c[nH]c2c1c[nH]2N3CCCCC3N4C=CC=CC4</chem>
6	 <chem>CN(C)C(=O)CN5C=CC=CC5N6C=CC=CC6N7CCCCC7N8C=CC=CC8</chem>
7	 <chem>Cc1c[nH]c2c1c[nH]2N3CCCCC3N4C=CC=CC4</chem>
8	 <chem>CN(C)C(=O)CN5C=CC=CC5N6C=CC=CC6N7CCCCC7N8C=CC=CC8</chem>

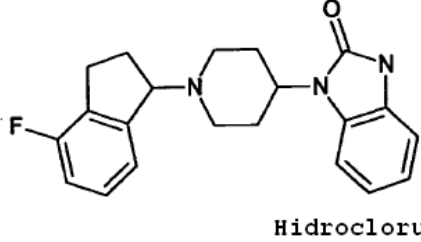
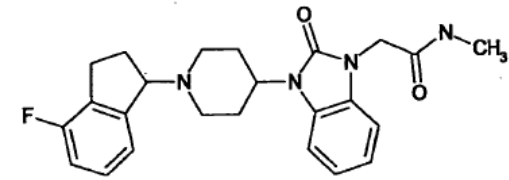
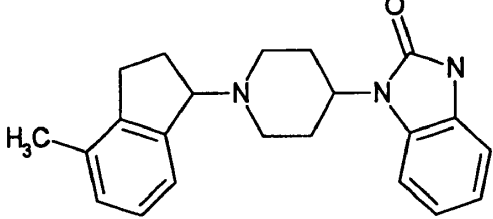
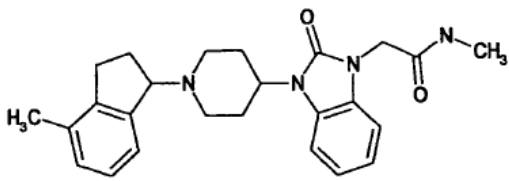
[Tabla 3]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
9	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)N(C2)C3CCN(C3)C4=CN(C=O)C=C4</chem>
10	 <chem>CN(C)C(=O)CN1C(=O)N(C1)C2CCN(C2)C3=CC=C4C(=C3)N(C4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7</chem>
11	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)N(C2)C3CCN(C3)C4=CN(C=O)C=C4Cl</chem>
12	 <chem>CN(C)C(=O)CN1C(=O)N(C1)C2CCN(C2)C3=CC=C4C(=C3)N(C4)C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7Cl</chem>

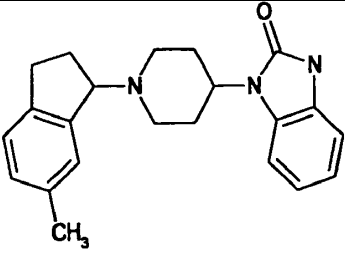
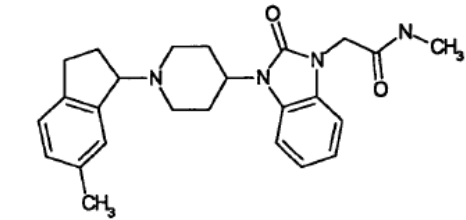
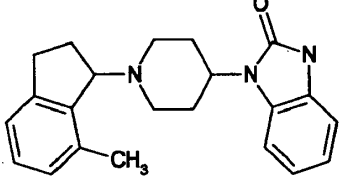
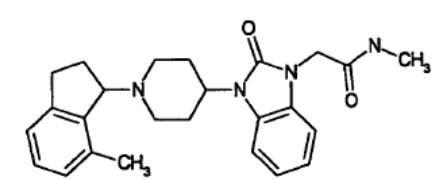
[Tabla 4]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
13	
14	
15	
16	

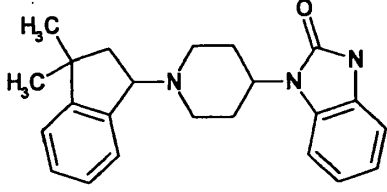
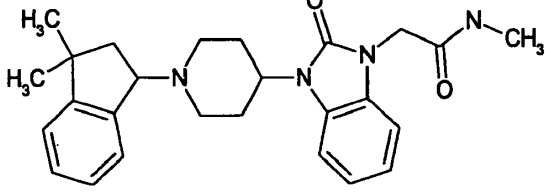
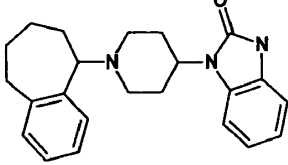
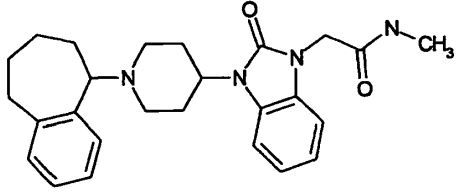
[Tabla 5]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
17	 <p style="text-align: center;">Hidrocloruro</p>
18	 <p style="text-align: center;">Hidrocloruro</p>
19	 <p style="text-align: center;">Hidrocloruro</p>
20	 <p style="text-align: center;">Hidrocloruro</p>

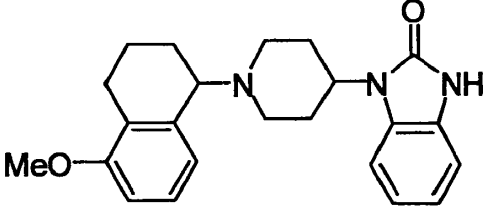
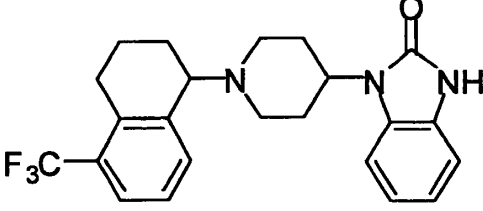
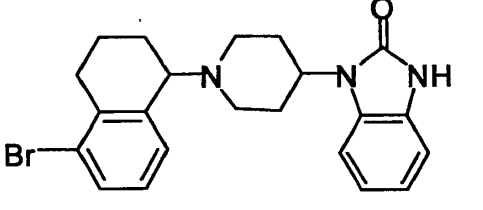
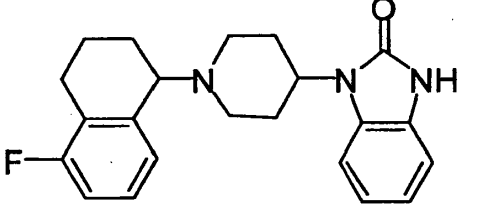
[Tabla 6]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
21	 <chem>Cc1ccc2c(c1)C=C2N3CCN(CC3)c4c5ccccc4n5=O</chem>
22	 <chem>Cc1ccc2c(c1)C=C2N3CCN(CC3)c4c5ccccc4n5=OCC(=O)N(C)C</chem> Hidrocloruro
23	 <chem>Cc1ccc2c(c1)C=C2N3CCN(CC3)c4c5ccccc4n5=O</chem>
24	 <chem>Cc1ccc2c(c1)C=C2N3CCN(CC3)c4c5ccccc4n5=OCC(=O)N(C)C</chem> Hidrocloruro

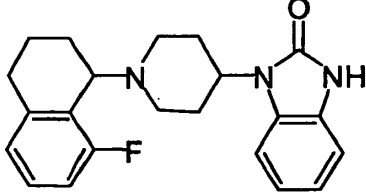
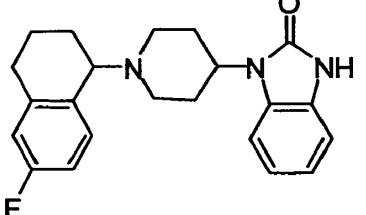
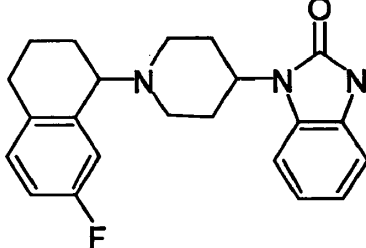
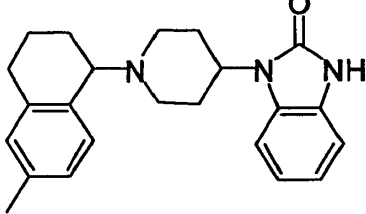
[Tabla 7]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
25	 <chem>Cc1c(C)c2ccccc2n1N3CCN(CC3)c4c5ccccc5n4C=O</chem>
26	 <chem>Cc1c(C)c2ccccc2n1N3CCN(CC3)c4c5ccccc5n4C(=O)CNCCN(C)C</chem>
27	 <chem>C1CN2CCN(CC2)C1c3c4ccccc4n3C=O</chem>
28	 <chem>C1CN2CCN(CC2)C1c3c4ccccc4n3C(=O)CNCCN(C)C</chem>

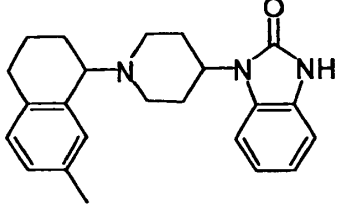
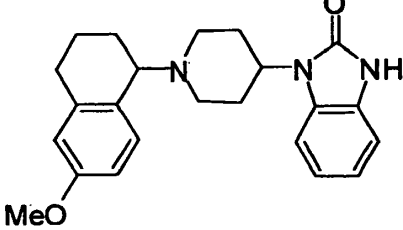
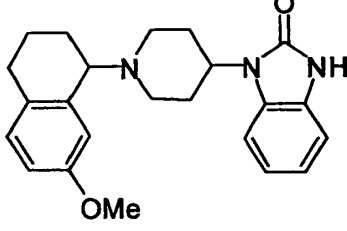
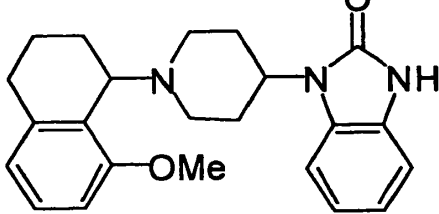
[Tabla 8]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
29	 <chem>COC1=CC=C2C=C1C3CCN(C3)C2C4=CC=CC=C4C(=O)N5C=NC(=O)N5</chem>
30	 <chem>FC(F)(F)C1=CC=C2C=C1C3CCN(C3)C2C4=CC=CC=C4C(=O)N5C=NC(=O)N5</chem>
31	 <chem>BrC1=CC=C2C=C1C3CCN(C3)C2C4=CC=CC=C4C(=O)N5C=NC(=O)N5</chem>
32	 <chem>Fc1ccc2c(c1)C3CCN(C3)C2C4=CC=CC=C4C(=O)N5C=NC(=O)N5</chem>

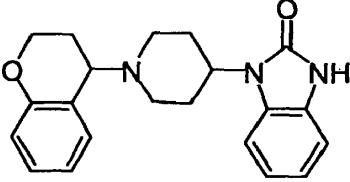
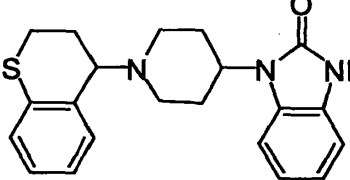
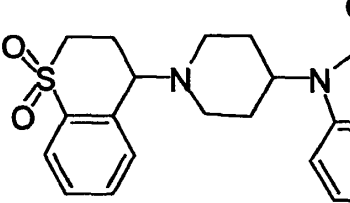
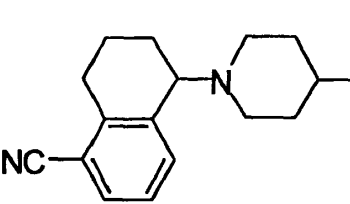
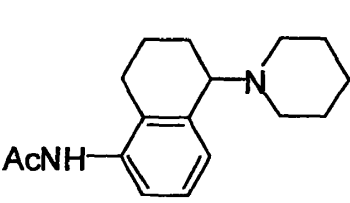
[Tabla 9]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
33	
34	
35	
36	

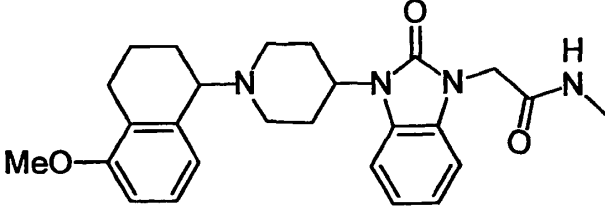
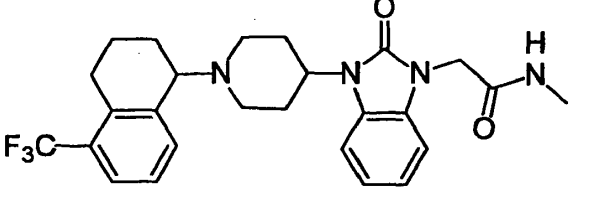
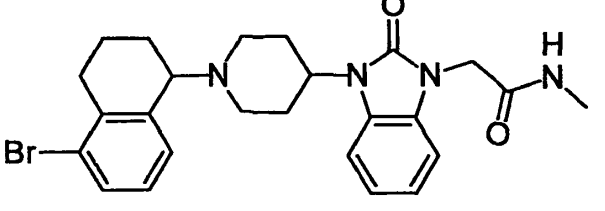
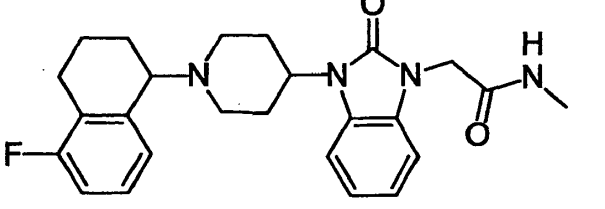
[Tabla 10]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
37	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)CCCC2N3CCN(CC3)C4=CN=C5C(=O)NCC5=C4</chem>
38	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)CCCC2N3CCN(CC3)C4=CN=C5C(=O)NCC5=C4</chem>
39	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)CCCC2N3CCN(CC3)C4=CN=C5C(=O)NCC5=C4</chem>
40	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)CCCC2N3CCN(CC3)C4=CN=C5C(=O)NCC5=C4</chem>

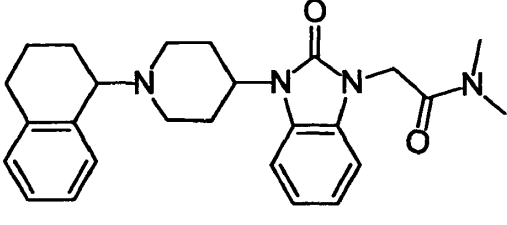
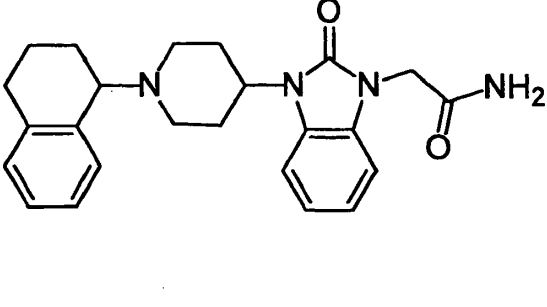
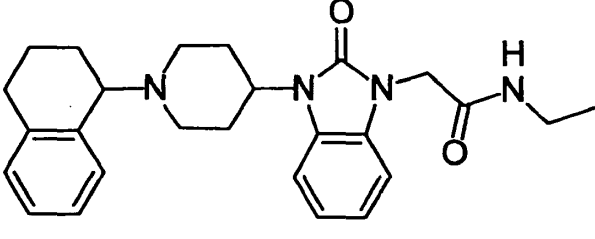
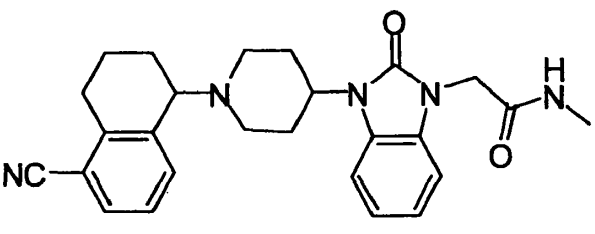
[Tabla 11]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
41	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2N1C3CCN(CC3)C4CCOC45=CC=CC=C45</chem>
42	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2N1C3CCN(CC3)C4CCSC45=CC=CC=C45</chem>
43	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2N1C3CCN(CC3)C4CC(S(=O)(=O))C45=CC=CC=C45</chem>
44	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2N1C3CCN(CC3)C4CC(C#N)C45=CC=CC=C45</chem>
45	 <chem>CC(=O)NC1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2N3C(=O)NC4=CC=CC=C4N3C5CCN(CC5)C6CCNC67=CC=CC=C67</chem>

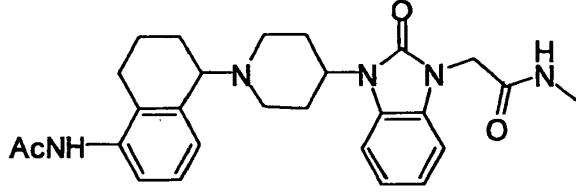
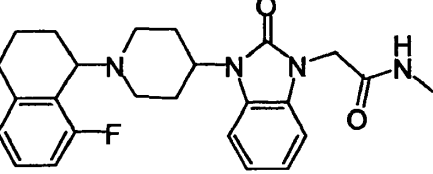
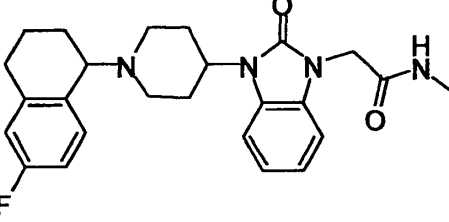
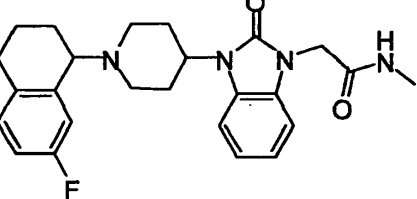
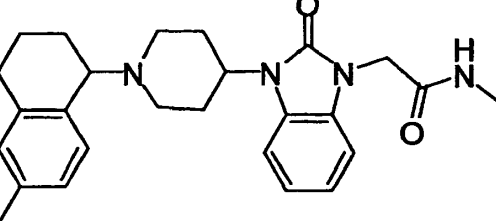
[Tabla 12]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
46	 <chem>CN(C)C(=O)CN1C(=O)c2ccccc2N1C3NCCN(C3)c4ccc(OC)c5CCCCC45</chem>
47	 <chem>CN(C)C(=O)CN1C(=O)c2ccccc2N1C3NCCN(C3)c4ccc(C(F)(F)F)c5CCCCC45</chem>
48	 <chem>CN(C)C(=O)CN1C(=O)c2ccccc2N1C3NCCN(C3)c4ccc(Br)c5CCCCC45</chem>
49	 <chem>CN(C)C(=O)CN1C(=O)c2ccccc2N1C3NCCN(C3)c4ccc(F)c5CCCCC45</chem>

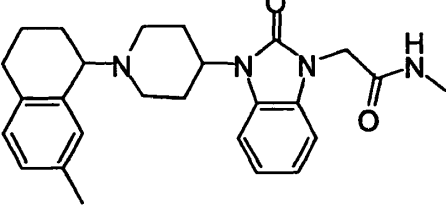
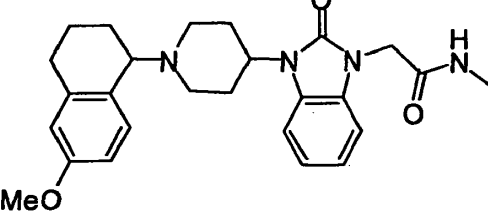
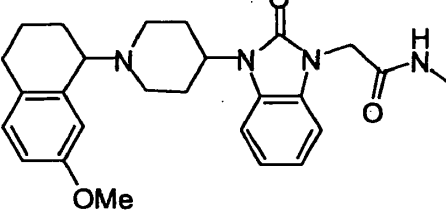
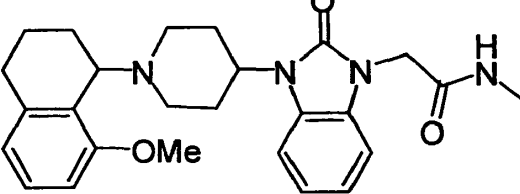
[Tabla 13]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
50	
51	
52	
53	

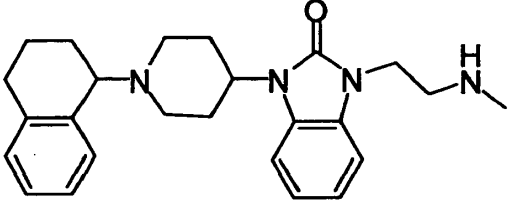
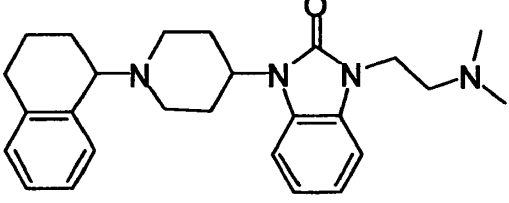
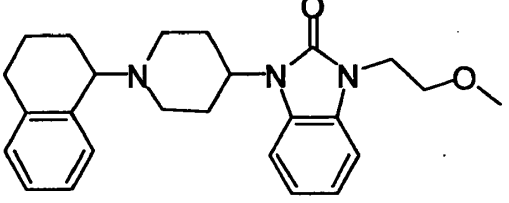
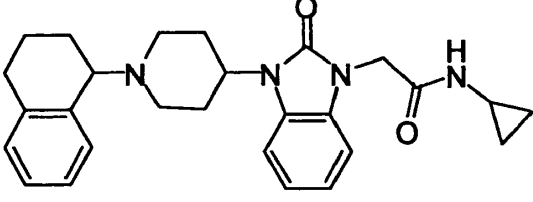
[Tabla 14]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
54	 <chem>CC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=C4C=C(C(=O)N)C=C4C3</chem>
55	 <chem>CC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=C4C=C(C(F)=C4)C=C3</chem>
56	 <chem>CC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=C4C=C(C(F)=C4)C=C3</chem>
57	 <chem>CC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=C4C=C(C(F)=C4)C=C3</chem>
58	 <chem>CC(=O)NCC1=NC2=CC=CC=C2N1C3=CC=C4C=C(C)C=C4C3</chem>

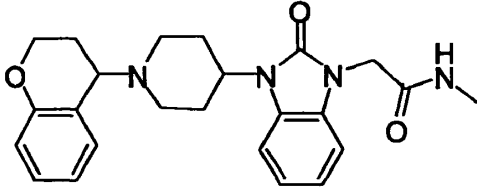
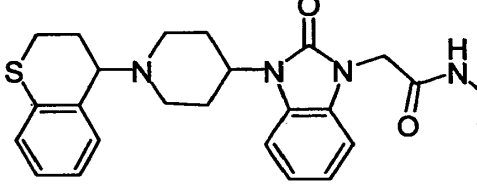
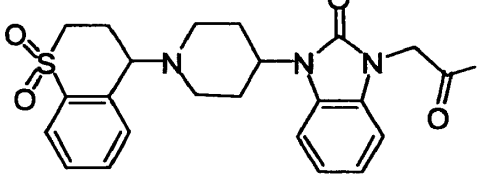
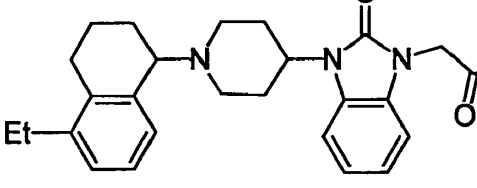
[Tabla 15]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
59	
60	
61	
62	

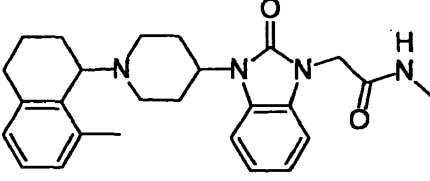
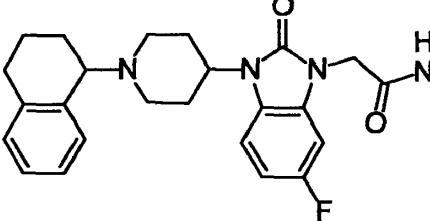
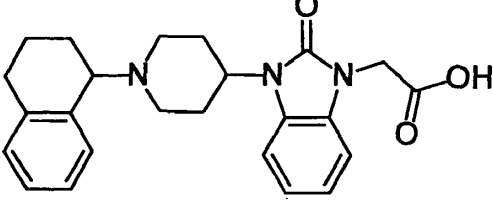
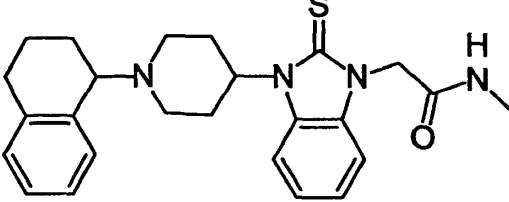
[Tabla 16]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
63	 <chem>CNCCN1C(=O)N2C(=N1)c3ccccc32N3CCCCC3c4ccccc44</chem>
64	 <chem>CN(C)CCN1C(=O)N2C(=N1)c3ccccc32N3CCCCC3c4ccccc44</chem>
65	 <chem>COCNCCN1C(=O)N2C(=N1)c3ccccc32N3CCCCC3c4ccccc44</chem>
66	 <chem>C1CC1NC(=O)CNCCN1C(=O)N2C(=N1)c3ccccc32N3CCCCC3c4ccccc44</chem>

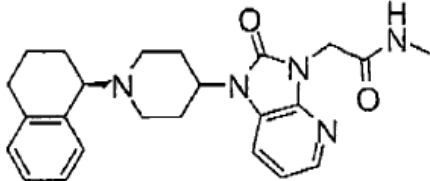
[Tabla 17]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
67	
68	
69	
70	

[Tabla 18]

Ejemplo núm.	Fórmula estructural
71	
72	
73	
74	

[Tabla 19]

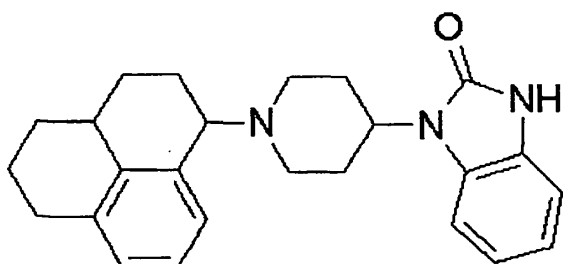
Ejemplo núm.	Fórmula estructural
75	 <p style="text-align: center;">fumarato</p>

5 La acción farmacológica del compuesto de la presente invención se explica en lo siguiente por medio de Ejemplos Experimentales.

Los compuestos de control de comparación usado fueron como se muestra a continuación.

Compuesto A (documento WO2005/028466, estereoisómero cis o trans del compuesto 1)

Compuesto B (documento WO2005/028466, el otro estereoisómero del compuesto A)



Ejemplo experimental 1: ensayo de unión al receptor ORL-1

(Método experimental y medida)

5 Usando un producto de receptor de membrana preparado a partir de célula HEK293 que expresa forzosamente el receptor ORL-1 humano, se realizó un ensayo de unión a [³H]-nociceptina. Para ser específico, una disolución de sustancia de ensayo (50 µL) que tenía varias concentraciones, una disolución de producto de receptor (900 µL) y un ligando marcado [³H]-nociceptina (50 µL) se añadieron sucesivamente a un tubo de polipropileno y se hicieron reaccionar a 25°C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró por succión en una cosechadora celular usando un filtro de cristal Whatman GF/B. El filtro se lavó 3 veces con 50 mmol/L de tampón HEPES enfriado con hielo, y se colocó en un vial de medida. Se añadió un cóctel de centelleo líquido ACS-II (Amersham) (2 mL), y la dosis de radiación se midió por un contador de centelleo líquido (LSC-5100, Aloka). El nivel de unión no específica se determinó usando un compuesto A de ensayo de ligando no marcado. La tasa inhibidora de unión (%) y la constante inhibidora (valor Ki) se calcularon según las siguientes fórmulas de cálculo.

$$\text{Tasa inhibidora de unión (\%)} = \{1 - (B - N) / (T - N)\} \times 100$$

15 N: nivel de unión no específica, T: nivel de unión total, B: nivel de unión en presencia de una sustancia de ensayo constante inhibidora (valor Ki) = $IC_{50} / (1 + L / Kd)$

IC_{50} : concentración inhibidora al 50%, L: concentración de ligando marcado, Kd: constante de disociación del ligando marcado

Ejemplo experimental 2: ensayo de unión al receptor μ

20 (Método de ensayo y medida)

Usando un producto de receptor de membrana preparado a partir de célula CHO que expresa forzosamente el receptor μ humano, se realizó un ensayo de unión a [³H]-DAMGO. Para ser específico, una disolución de sustancia de ensayo (50 µL) que tenía varias concentraciones, una disolución de producto de receptor (900 µL) y un ligando marcado [³H]-DAMGO (50 µL) se añadieron sucesivamente a un tubo de polipropileno y se hicieron reaccionar a 25°C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró por succión en una cosechadora celular usando un filtro de cristal Whatman GF/B. El filtro se lavó 3 veces con 50 mmol/L de tampón Tris/HCl enfriado con hielo, y se colocó en un vial de medida. Se añadió un cóctel de centelleo líquido ACS-II (Amersham) (2 mL), y la dosis de radiación se midió por un contador de centelleo líquido (LSC-5100, Aloka). El nivel de unión no específica se determinó usando un compuesto A de ensayo de ligando no marcado. La tasa inhibidora de unión (%) y la constante inhibidora (valor Ki) se calcularon según las siguientes fórmulas de cálculo.

$$\text{Tasa inhibidora de unión (\%)} = \{1 - (B - N) / (T - N)\} \times 100$$

N: nivel de unión no específica, T: nivel de unión total, B: nivel de unión en presencia de una sustancia de ensayo constante inhibidora (valor Ki) = $IC_{50} / (1 + L / Kd)$

35 IC_{50} : concentración inhibidora al 50%, L: concentración de ligando marcado, Kd: constante de disociación del ligando marcado

(Resultados y discusión)

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla. La afinidad (valor Ki) en los experimentos mencionados anteriormente se muestra con "+++" para no más de 10 nM, "++" para 10 nM - 30 nM, "+" para 30 nM - 100 nM, "-" para no menos de 100 nM para la inhibición, y ND muestra que no está disponible el dato.

40

[Tabla 35]

Compuesto de Ensayo	Afinidad Ki (nM)	
	ORL-1	μ
Compuesto A	+++	++
Compuesto B	+++	++
Ejemplo 2	+++	ND
Ejemplo 4	+++	ND
Ejemplo 8	+++	ND
Ejemplo 16	+++	ND

Como se muestra en la Tabla mencionada anteriormente, los compuestos de los Ejemplos 2, 4, 8 y 16 mostraron alta afinidad por el receptor ORL-1 como es evidente por el valor Ki de 10 nM o menos.

5 Ejemplo experimental 3: acción agonista

(Método experimental y medida)

Usando un producto de receptor de membrana preparado a partir de célula HEK293 que expresa forzosamente receptor ORL-1 humano, se realizó un ensayo de unión a GTPγ³⁵S. Para ser específico, un tampón de reacción o una disolución de sustancia de ensayo (50 μL) que tenía varias concentraciones, un tampón de reacción (para unión total) o una disolución de GTPγS (para unión no específica, concentración final: 10 μmol/L) (50 μL), una disolución de membrana (850 μL) y una disolución de GTPγ³⁵S (Amersham Pharmacia Biotech) (concentración final: 100 pmol/L) (50 μL) se añadieron sucesivamente a un tubo de polipropileno, y se hicieron reaccionar a 30°C durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró por succión en una cosechadora celular usando un filtro de cristal Whatman GF/B. El filtro se lavó 3 veces con 50 mmol de tampón Tris/HCl enfriado con hielo (pH 7,4), y se colocó en un vial de medida. Se añadió un cóctel de centelleo líquido ACS-II (Amersham) (2 mL), y la dosis de radiación se midió por un contador de centelleo líquido (LSC-5100, Aloka). Expresando el nivel de unión no específica con la adición de GTPγS como N, el nivel de unión con la adición de un tampón de reacción en vez de una sustancia de ensayo como A y el nivel de unión en presencia de una sustancia de ensayo como B, la actividad agonista, a saber, el GTPγ³⁵S unido (%) se muestra mediante la siguiente fórmula de cálculo.

$$20 \quad \text{GTP}\gamma^{35}\text{S unido (\%)} = \{ (B-N) / (A-N) \} \times 100$$

(Resultados y discusión)

Como se muestra en la Fig. 1, los compuestos de los Ejemplos 2, 4 y 8 aumentaron la proporción de GTPγ³⁵S unido de una manera dependiente de la concentración. Así, se ha aclarado que los compuestos de los Ejemplos 2, 4 y 8 actúan como agonistas para el receptor ORL-1.

25 Ejemplo experimental 4: acción que aumenta el consumo de alimento en rata

(Método experimental y medida)

Se ha presentado que la administración de nociceptina, que es un agonista endógeno del receptor ORL-1, en el ventrículo del cerebro de rata aumenta temporalmente el consumo de alimentos (NeuroReport 8: 369-371, 1996). Por lo tanto, es posible medir in vivo la actividad agonista del receptor ORL-1 con un aumento en el consumo de alimentos en rata como un índice. Cuando la rata se aloja en un ciclo de luz-oscuridad de 12 hr, la rata ingiere la mayoría de alimentos en el periodo de oscuridad. Por lo tanto, el experimento se realizó en el periodo de luz cuando generalmente la rata raramente ingiere alimentos. Para ser específico, una sustancia de ensayo se administró de forma oral a las 3-4 hr después del comienzo del periodo de luz, y el peso de alimentos se midió a 1, 2, 4 y 6 hr después de la administración. La diferencia entre el peso de alimentos inmediatamente antes de la administración y la de después de la administración se tomó como una cantidad de consumo de alimentos, que se convirtió a la cantidad por 1 kg del peso corporal de la rata.

(Resultados y discusión)

Los compuestos de los Ejemplos 2, 4 y 8 aumentan significativamente el consumo de alimentos en ratas. Así, se ha aclarado que estos compuestos actúan como agonistas del receptor ORL-1 in vivo.

Ejemplo de formulación 1: comprimido

compuesto de la presente invención	10 mg
celulosa cristalina	180 mg
almidón de maíz	300 mg
Lactosa	600 mg
Estearato de magnesio	15 mg

Los componentes mencionados anteriormente se mezclan según un método convencional, y se forman en comprimidos por un aparato convencional.

5 Ejemplo de formulación 2: comprimido

compuesto de la presente invención	10,0 mg
Lactosa	50,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
celulosa cristalina	29,7 mg
polivinilpirrolidona K30	5,0 mg
talco	5,0 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
	120,0 mg

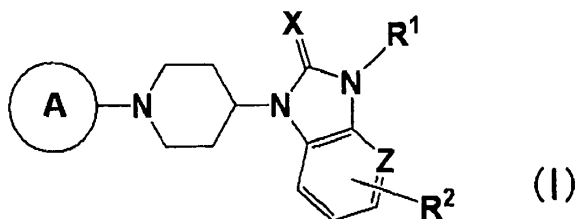
10 El compuesto de la presente invención, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina se mezclaron y amasaron usando pasta de polivinilpirrolidona K30, y la mezcla se pasó a través de un tamiz de 841 μm (20 de malla) para dar gránulos. Después de secar a 50°C durante 2 hr, los gránulos se pasaron a través de un tamiz de 710 μm (24 de malla), se mezclaron con talco y estearato de magnesio, y se produjo un comprimido que pesa 120 mg por comprimido usando una mano de mortero con diámetro de 7 mm.

Aplicabilidad industrial

15 El compuesto (I) de la presente invención tiene estabilidad metabólica superior y fuerte acción agonista del receptor ORL-1, y puede usarse para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con receptores ORL-1, tal como enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo, trastorno de ansiedad y estrés, melancolía, lesión traumática, enfermedad de Alzheimer, demencia, trastorno del sueño, adicción a drogas, alcoholismo), síntoma de dolor agudo y/o crónico, trastorno de la presión sanguínea arterial y trastornos de la alimentación tal como obesidad y anorexia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I)

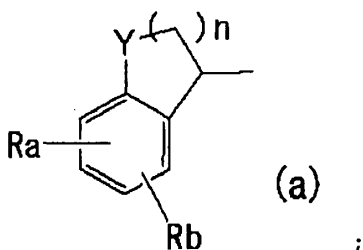


en donde



5

es la siguiente Fórmula (a)



n es un número entero de 1 a 3;

R¹ es alquilo C₁-C₆ -C(O)-NR³R⁴;

10 uno de R³ y R⁴ es un hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, o R³ y R⁴ en combinación opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, heterociclo que contiene nitrógeno saturado que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, fenoxi o benciloxi;

R² es hidrógeno o halógeno;

15 Ra y Rb son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcanoilamino C₂-C₆ o ciano

X es O o S;

Y es CH₂, C(CH₃)₂, O, o S; y

Z es CH o N o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R² es hidrógeno y X es O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona de

2-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

2-{3-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

2-{3-[1-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

25 2-{3-(1-indan-1-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

2-{3-(4-metil-1-indan-1-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida,

2-{3-(3,3-dimetil-1-indan-1-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto según la reivindicación 1 que es (R)-2-{3-[1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un fármaco para el uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central relacionada con un receptor ORL-1, que comprende el compuesto (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un fármaco para el uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, que comprende el compuesto (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un fármaco para el uso en el tratamiento de un trastorno del sueño, que comprende el compuesto (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 8. Un fármaco para el uso en el tratamiento del alcoholismo, que comprende el compuesto (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un fármaco para el uso en el tratamiento de la adicción a drogas, que comprende el compuesto (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 10. Un fármaco para el uso en el tratamiento de un trastorno de ansiedad y estrés, que comprende el compuesto (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

FIG. 1

