

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 528**

51 Int. Cl.:

C07D 235/08	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 411/06	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 417/06	(2006.01)	
C07D 451/04	(2006.01)	
C07D 487/06	(2006.01)	
A61K 31/4184	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2013 PCT/EP2013/069432**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14044738**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2013 E 13763087 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2897939**

54 Título: **Derivados de amida de ácido benzoimidazolcarboxílico para tratar enfermedades metabólicas o cardiovasculares**

30 Prioridad:

21.09.2012 EP 12306142

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2017

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**HACHTEL, STEPHANIE;
WOHLFART, PAULUS;
WESTON, JOHN;
MÜLLER, MARCO;
DEFOSSA, ELISABETH;
MERTSCH, KATHARINA;
WENG, JIAN-HUI;
BINNIE, ROBERT A.;
ABDUL-LATIF, FARID;
BOCK, WILLIAM JEROME y
WALSER, ARMIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

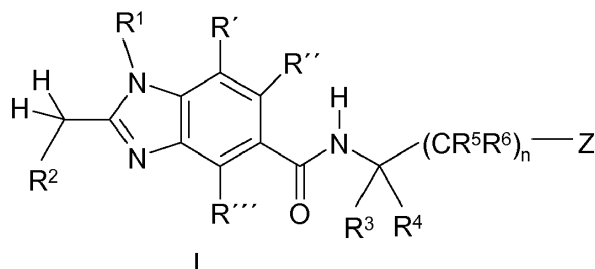
ES 2 623 528 T3

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

Derivados de amida de ácido benzoimidazolcarboxílico para tratar enfermedades metabólicas o cardiovasculares

La presente invención se refiere a compuestos de amida de ácido benzoimidazolcarboxílico de la fórmula I,



en la que R', R'', R''', R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Z se definen como se indica posteriormente. Los compuestos de la fórmula I son moduladores del receptor APJ y son útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con un incremento de la presión sanguínea, por ejemplo. La invención también se refiere a compuestos de la fórmula I, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

El receptor de apelina (AplnR alias APJ alias Agtrl-1) es un receptor acoplado a proteína G identificado en primer lugar en 1993 (O'Dowd y cols. *Gene* 1993; 136:355-60). Se expresa en varios tejidos, incluyendo el endotelio, el miocardio, el músculo liso vascular, el tejido adiposo y en todo el cerebro (Farkasfalvi y cols. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:889-95; Hosoya y cols. *J Biol Chem* 2000;275:21061-7; Kleinz y cols. *Regul Pept* 2005;126:233-240; Medhurst y cols. *J Neurochem* 2003;84:1162-1172; De Mota y cols. *Neuroendocrinology* 2000;72:400-407). Los ligandos peptídicos para este receptor llamados apelinas se "desorfanaron" en primer lugar en 1998 (Tatemoto y cols. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251:471-476). Todas las apelinas proceden de un solo precursor, un prepro péptido de 77 aminoácidos que se escinde mediante proteasas desconocidas en péptidos menores. Las apelinas portan una secuencia c-terminal conservada que forma un farmacóforo activador único sobre el receptor de apelina. Varias publicaciones describen cuantificaciones de péptidos de apelina en muestras de plasma procedentes de diferentes poblaciones de pacientes usando un inmunoensayo disponible comercialmente. Sin embargo, a la luz de una publicación reciente que describe un ensayo de cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem combinado más preciso para la cuantificación absoluta de diferentes péptidos de apelina, se puede necesitar revisar todos los resultados de los inmunoensayos. (Mesmin y cols. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2010;24: 2875-2884). Sorprendentemente, estos autores no podrían detectar cinco formas principales de apelinas en circulación en las cantidades indicadas por el inmunoensayo. Las principales fuentes de apelinas plasmáticas no están claras actualmente, aunque es probable que el endotelio vascular, las aurículas y los adipocitos sean contribuyentes significativos (Földes y cols. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:480-485; Bocher y cols. *Endocrinology* 2005;146:1764-1771. Epub 27 enero 2005).

Las administraciones de apelinas provocan vasodilatación en diferentes modelos preclínicos y, según esto, la administración intravenosa en roedores reduce la presión sanguínea arterial media, el tono venoso sistémico y la pre- y poscarga cardíaca (para una revisión, véase Barnes y cols. *Heart* 2010, 96:1011-1016). La vasodilatación por apelina en roedores depende del endotelio y está mediada a través de rutas dependientes de óxido nítrico y prostaciclina. Ishida y colaboradores demostraron en 2004 que una disminución funcional de la expresión del receptor de apelina suprime el efecto reductor de la presión sanguínea de las apelinas, confirmando que los efectos vasculares de las apelinas están mediados por el receptor de apelina específicamente (Ishida y cols. 2004, *J Biol Chem*; 279:25, 25274-25279).

Los efectos vasculares de la apelina en estudios preclínicos se traducen en efectos similares en seres humanos (Japp y cols., 2008 *J Am Coll Cardiol* 2008;52:908-913; Japp y cols. *Circulation* 2010;121:1818-1827). Las infusiones de apelinas incrementaban el flujo sanguíneo del antebrazo y coronario y disminuían la presión arterial media y la resistencia vascular periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca y sujetos de control sanos sin elevar los ritmos cardíacos. Se podía apreciar un incremento del índice cardíaco, que se puede explicar por efectos directos sobre el músculo cardíaco (véase posteriormente) y/o la reducción de la pre- y la poscarga en la circulación periférica. En el hombre, la vasodilatación por apelinas se reduce en dos tercios durante la inhibición de óxido nítrico sintasa pero no se ve afectada por la inhibición de prostaciclina.

El receptor de apelina se ha relacionado con acciones cardíacas directas. In vitro, la apelina exógena incrementa la contractilidad a concentraciones subnanomolares en tiras auriculares (Maguire y cols. *Hypertension* 2009;54:598-604) y corazones de rata enteros (Szokodi y cols. *Circ. Res.* 2002;91, 434-440). En roedores sanos, la infusión aguda de apelina incrementa la contractilidad miocárdica independientemente de sus efectos sobre las condiciones de carga. Exclusivamente entre los agentes inotrópicos actuales, la dosificación crónica provoca un incremento

5 sustancial en el gasto cardíaco sin inducir hipertrofia ventricular izquierda (Ashley y cols. *Cardiovasc Res* 2005;65:73-82). Aunque los ratones deficientes en apelina exhiben una función cardíaca basal normal o solo ligeramente deteriorada en los ciclos vitales iniciales, demuestran una disfunción cardíaca progresiva desde los 6 meses de edad y desarrollan insuficiencia cardíaca grave cuando se someten a sobrecarga de presión crónica (Kuba y cols. *Circ Res* 2007;101 ,e§2-42).

10 Se han publicado resultados conflictivos relativos a la implicación del calcio intracelular sobre los efectos sobre la contractilidad de apelina en cardiomiocitos. Dos grupos describieron que el calcio intracelular no es un mecanismo de señalización. Sin embargo, otros presentaron al menos un incremento moderado en la amplitud de las transiciones de iones calcio intracelulares en trabéculas de rata defectuosas y cardiomiocitos aislados (Dai y cols. *Eur J Pharmacol* 2006; 553; 222-228; Wang y cols. *Am J Physiol heart circ Physiol* 2008; 294; H2540-46.

15 Adicionalmente, se han descrito efectos de las apelinas en modelos preclínicos. Las apelinas pueden tener un importante papel contrarregulador para la vasopresina y de ahí la homeostasis de fluidos. La apelina y el receptor APJ también se expresan ambos en el riñón y muchas zonas del cerebro. La síntesis en ciertas regiones cerebrales implicadas en la homeostasia de fluidos es regulada por vasopresina. Por el contrario, la inyección intracerebral de apelina inhibe directamente la liberación de vasopresina conduciendo a una reducción de 40% en concentraciones de vasopresina plasmática (Reaux-Le Goazigo y cols. *Endocrinology* 2004;145:4392-4400).

20 Una relación de las apelinas con el síndrome metabólico es sugerida por datos preclínicos. Las apelinas son producidas por tejido adiposo y pueden influir en el metabolismo de la glucosa y los lípidos como adipocitocinas (Boucher y cols. *Endocrinology* 2005;146:1764-1771). La administración intravenosa aguda de ¹pyr-apelina-13 estimula la utilización de glucosa en ratones resistentes a insulina normales y obesos (Dray C y cols. *Cell Metab* 2008;8:437-445). Estos efectos agudos se explicaron mediante un efecto directo de ¹pyr-apelina-13 sobre la captación de glucosa en el músculo esquelético. Ratones deficientes en las apelinas tienen una sensibilidad reducida a insulina que se puede corregir mediante la complementación subcrónica con apelina a través de minibombas. Por otra parte, en ratones mutantes del receptor de leptina homocigóticos resistentes a insulina (ratones db/db), una administración subcrónica similar da como resultado una utilización mejorada de glucosa (Yue y cols. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 298:E59-67). No se han publicado resultados con la utilización de glucosa en ratones inactivados en el receptor de apelina. Por otra parte, no se ha presentado todavía si las apelinas afectan significativamente al manejo de la glucosa en el hombre.

35 El perfil clínico y preclínico sugiere aplicaciones de agonistas del receptor de apelina en diferentes poblaciones de pacientes e indicaciones. En la insuficiencia cardíaca, las apelinas demuestran un perfil hemodinámico único en la intensificación de la contractilidad miocárdica sin inducir hipertrofia ventricular izquierda. En paralelo, la pre- y la poscarga ventricular se reduce por una resistencia periférica reducida. En modelos preclínicos, la apelina incrementa la contractilidad al menos hasta el mismo punto en el miocardio defectuoso en comparación con el normal (Dai y cols. *Eur J Pharmacol* 2006;553:222-228). Independientemente de los cambios en la expresión del receptor y el ligando, estos estudios indican que el agonismo del receptor no se disminuye en situaciones de insuficiencia cardíaca establecida. Los primeros datos procedentes de estudios clínicos con infusiones de apelina agudas son prometedores. En contraste con la acetilcolina, otro principio vasoactivo, los efectos hemodinámicos vasculares y cardíacos de las apelinas se conservan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (Japp y cols. *Circulation* 2010;121:1818-1827). Estos pacientes recibieron un tratamiento farmacológico óptimo, sugiriendo que los efectos de la apelina era aditivos a terapias para la insuficiencia cardíaca establecidas como inhibidores de ACE y/o β -bloqueantes. En cuanto a las terapias que se dirigen al corazón enfermo, se pueden prever efectos beneficiosos agudos de las apelinas después de un infarto de miocardio agudo. Dos grupos presentaron que en modelos preclínicos de isquemia y reperfusión miocárdica aguda, la administración de apelinas en la reperfusión reduce intensamente la lesión miocárdica (Kleinz y cols. *Regul Pept* 2008;146:271-277; Simpkin y cols. *Basic Res Cardiol* 2007;102:518-28). Ambos grupos publicaron resultados opuestos en cuanto a la señalización subyacente de este mecanismo cardioprotector. Simpkin y cols. apoyan un mecanismo basado en la activación de fosfátido-3-cinasa, AKT cinasa y P70S6 cinasa, mientras que Kleinz y cols no pudieron confirmar la activación de esta ruta. Sin embargo, rutas de señalización independientes de PI-3-cinasa, AKT-cinasa y p70S6 cinasa también pueden explicar los efectos beneficiosos de los agonistas de receptor de apelina en lesión por isquemia-reperfusión. La apelina incrementa tanto la fosforilación como la actividad de componentes clave dentro de la ruta de cinasas de salvamento de la lesión por reperfusión (Smith y cols. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:409-414). Se sabe que esta ruta pro-supervivencia está asociada con una lesión reducida por isquemia-reperfusión al conservar la función mitocondrial. A pesar del hecho de que los agentes precondicionadores son difíciles de implantar en la práctica clínica, los agonistas del receptor de apelina se pueden administrar con la solución de reperfusión directamente después de un infarto de miocardio agudo y de ese modo exhibir beneficios potenciales en la restauración tanto de la supervivencia como de la función cardíaca. Otra aplicación, especialmente de agonistas del receptor de apelina de molécula pequeña biodisponibles orales, podría ser empezar en un paciente con un infarto de miocardio agudo con una formulación intravenosa durante la reperfusión y continuar más tarde, p. ej. fuera de la clínica, con una formulación biodisponible oral del mismo componente farmacológico. Por otra parte, la administración intravenosa u oral de agonistas del receptor de apelina se podría prever en paciente con insuficiencia cardíaca aguda. Muy a menudo, la insuficiencia cardíaca aguda se desarrolla en el avance de la insuficiencia cardíaca crónica espontáneamente como episodios agudos de enfermedad que empeora pero sin signos de infarto de miocardio.

Entonces, los pacientes son hospitalizados y estabilizados durante la hospitalización mediante agentes que incrementan la contractilidad del músculo cardíaco enfermo. Los agonistas del receptor de apelina exhiben un perfil homodinámico único que sugiere un uso seguro y eficaz en tales pacientes.

5 Los agonistas del receptor de apelina también pueden representar una nueva clase de agentes antihipertensivos. En modelos preclínicos, la administración de péptidos de apelina disminuye la presión sanguínea, muy intensificada en animales hipertensos en comparación con controles normotensos. En los primeros estudios clínicos, se pudieron demostrar efectos moderados pero significativos sobre la disminución de la presión sanguínea en sujetos de mediana edad normotensos. Se necesita evaluar si péptidos de apelina aplicados intravenosamente disminuyen la presión sanguínea más intensamente en poblaciones de pacientes hipertensos, de forma similar a las ratas normotensas frente a la hipertensas. La aplicación de péptidos de apelina en pacientes hipertensos está muy limitada por la necesidad de una vía de administración intravenosa. Sin embargo, agonistas del receptor de apelina de molécula pequeña como los reivindicados en esta solicitud pueden tener una aplicación mucho más amplia en estos pacientes debido a una mejor biodisponibilidad oral.

15 Los agonistas del receptor de apelina parecen tener efectos beneficiosos sobre enfermedades basadas en el sistema vascular adicionales. En ratones ateroscleróticos deficientes para la apolipoproteína-E, la infusión de apelina inhibe el avance de la aterosclerosis y anula completamente los efectos perjudiciales acelerados por angiotensina II independientemente de la presión sanguínea (Chun y cols. J Clin Invest 2008;118:3343-3354). Y en ratones con inactivación doble, deficientes en el ligando del receptor de apelina y en apolipoproteína-E, se podía observar aterosclerosis acelerada en comparación con una inactivación simple de apolipoproteína-E. Se necesita mencionar que también se han descrito efectos proateroscleróticos del receptor de apelina en un modelo de inactivación combinada de ratones del receptor de apelina y apolipoproteína-E ApoE (Hashimoto y cols. Am J Pathol 2007;108:1432-1438). En conjunto, estos resultados son difíciles de conciliar: Lo más probablemente, regímenes de consumo de grasas muy diferentes o antecedentes genéticos diferentes y los llamados efectos genéticos fuera de diana explican mejor las diferencias observadas. Independientemente de los efectos sobre el avance de la aterosclerosis, el tratamiento con apelina daba como resultado aneurismas reducidos en 50% en un modelo en ratones de aneurismas aórticos abdominales (Leeper y cols. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;296:H1329-1335), un efecto explicado por los autores por un efecto antiinflamatorio directo dentro de la pared del vaso.

30 Por otra parte, los agonistas del receptor de apelina pueden representar un papel importante en la maduración de vasos sanguíneos recientemente formados. Kidoya y cols (Blood 2010;115:3166-3174) describieron recientemente en un modelo de remodelación vascular después de una isquemia de las extremidades inferiores en ratones que las apelinas inducen la maduración en vasos sanguíneos ampliados y sin fugas para una recuperación funcional. Especialmente la permeabilidad vascular incrementada patológicamente inducida por VEGF bajo condiciones hipóxicas parece ser corregida por apelinas.

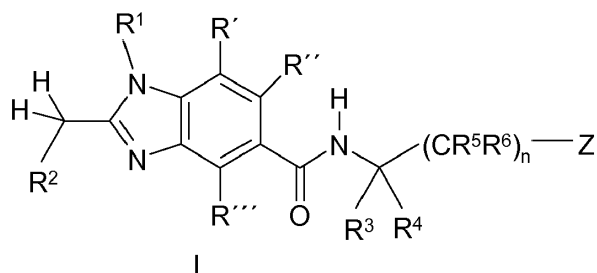
40 En seres humanos, las apelinas provocan vasodilatación mediada por óxido nítrico en vasos de resistencia del antebrazo de sujetos sanos. Basándose en datos preclínicos prometedores, el papel de los agonistas del receptor de apelina para prevenir una enfermedad vascular humana merece investigaciones adicionales. Estas investigaciones estarán muy facilitadas por agonistas del receptor de apelina de molécula pequeña, como las reivindicadas en esta solicitud de patente, debido a que la biodisponibilidad oral permite vías de administración crónica mucho más fáciles.

45 En pacientes con síndrome metabólico y diabetes, los agonistas del receptor de apelina pueden proporcionar beneficios adicionales. Las apelinas también son producidas por tejido adiposo e influyen en el metabolismo de la glucosa y los lípidos como adipocitocinas. Los ratones con ligandos del receptor de apelina tienen sensibilidad reducida a insulina que se puede corregir mediante la administración de apelina exógena. Se han descrito efectos positivos agudos y subcrónicos de las apelinas sobre las utilidades de glucosa después de una carga de glucosa en cepas animales resistentes a insulina. Aunque se necesita realizar la traducción de estos efectos en el hombre, los agonistas del receptor de apelina pueden ofrecer opciones terapéuticas adicionales especialmente en pacientes resistentes a insulina, haciendo frente insuficientemente a la carga de glucosa plasmática incrementada en el síndrome metabólico y la diabetes. Los efectos beneficiosos simultáneos sobre la disminución de glucosa en sangre y la homeostasis vascular y cardíaca son una ventaja única para principios terapéuticos que afectan a la glucosa en sangre sola y abren un camino a complicaciones diabéticas tardías macro- y microvasculares, como cardiomiopatías diabéticas, retinopatía diabética, edema macular diabético, nefropatía diabética y neuropatía diabética. Un agonista del receptor de apelina de molécula pequeña biodisponible oral reforzaría mucho estas áreas de aplicaciones debido a que no estaría restringido a vías de administración intravenosa o subcutánea.

60 Continua habiendo una necesidad de moduladores de APJ de bajo peso molecular más eficaces, en particular teniendo en cuenta la seguridad y la selectividad. La presente invención satisface esta necesidad al proporcionar compuestos de ácido benzoimidazolcarboxílico de la fórmula I.

65 Derivados de ácidos benzoimidazolcarboxílico que son útiles para aplicaciones farmacéuticas ya se han divulgado, por ejemplo, en los documentos WO03053938 (NovoNordisk), WO2004108688 (Astra Zeneca), WO99040072, WO03014377 (Boehringer Ingelheim) y en el documento WO2008153701 (Schering Corp.).

Según esto, un asunto de la presente invención es un compuesto de la fórmula I,



en la que

5 R', R'', R''' son independientemente entre sí H, halógeno, CF₃, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₃);
R¹ es

a) alquilo (C₄-C₇);

10 b) cicloalquilo (C₅-C₇)-cicloalquilo, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₂) o CF₃;

c) metilenciclohexilo;

d) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo o Cl;

15

R² es

a) un heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de N, O y S, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o está monosustituido con Cl o alquilo (C₁-C₄);

b) fenilo;

20 c) cicloalquilo (C₅-C₆); o

d) tetrahidrofurano;

R³ es H o alquilo (C₁-C₂)-alquilo; y

R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo(C₁-C₄),

25 b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

c) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde dicho fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido con F, Cl, alquilo (C₁-C₄) o CF₃; o

d) tienilo;

30 o

R³ y R⁴

son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

35

R⁵

es H, alquilo (C₁-C₄) u OH;

R⁶ es H o alquilo (C₁-C₄);

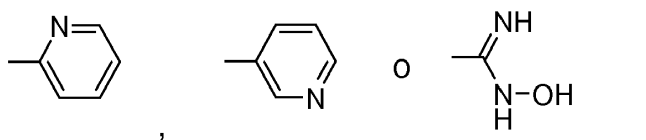
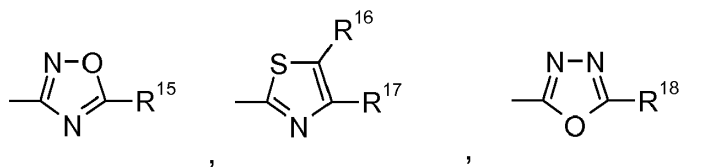
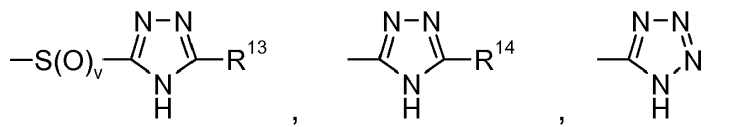
40

n es 0, 1 o 2; y

Z es

$\text{CO}_2\text{-R}^7$, OR^8 , $\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

5



10

en donde

v es 0 o 2;

15 R^7 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

R^8 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

20 R^9 es H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o etilen-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); y

R^{10} es

a) H;

b) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), que no está sustituido o está monosustituido con CF_3 ;

c) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), que está sustituido con CN o CO_2R^{19}

25 en donde

R^{19} es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

d) alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en S-metilo, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, O-R^{22} y $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$; en donde

R^{20} es H;

30 R^{21} es H;

R^{22} es H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), metilenciclopropilo, metilen-fenilo o metilen-2-tetrahidrofurano;

R^{23} es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$);

R^{24} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) o SO_2 -metilo;

e) cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_5$), que no está sustituido o está monosustituido con fenilo;

- f) alquilen(C₀-C₂)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo tiene cinco o seis miembros y contiene 1 o 2 átomos de O en posiciones no adyacentes, y en donde dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está geminalmente disustituido con un anillo de espirociclopentilo o un anillo de espirociclohexilo;
- 5 g) alquilen(C₂-C₅)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo es un anillo de cinco, seis o siete miembros, que contiene al menos un átomo de N, y que está unido a través de dicho átomo de N, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S(O)_x o NR²⁵ en una posición no adyacente al átomo de N, mediante el cual el anillo está unido al alquileno, y en donde cualquier átomo de carbono dentro de dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) o metilen-fenilo; en donde
- 10 x es 2;
- R²⁵ es H, alquilo (C₁-C₂), metilen-fenilo o fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl y O-alquilo(C₁-C₄);
- 15 h) alquilen(C₀-C₃)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros, que contiene al menos un átomo de N, y que no está unido a través de dicho átomo de N, y que adicionalmente puede contener un átomo de O en una en una posición no adyacente al átomo de N, y en donde dicho átomo de N no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- i) alquilo (C₁-C₄), que no está sustituido o está sustituido con O-alquilo(C₁-C₄);
- ii) metilenciclohexilo;
- 20 iii) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F y O-alquilo(C₁-C₄);
- iv) alquilen(C₀-C₁)-piridilo;
- v) pirimidinilo;
- i) 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- j) 9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilo;
- 25 k) metilen-4-(octahidro-quinolicinilo);
- l) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, O-alquilo(C₁-C₄), N(alquilo (C₁-C₄))₂, 4-morfolinilo y metilen-(4-metil-piperidin)-1-ilo o está disustituido en posiciones adyacentes con el grupo -O(CH₂)O-;
- 30 m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico es un anillo de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S o N; y en donde dicho anillo heteroarílico no está sustituido o está monosustituido con oxo (=O);
- o
- 35 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que soportan son
- a) un anillo heterocicloalquílico de cuatro, cinco o seis miembros que contiene solamente el átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- i) alquilen(C₀-C₁)-OR²⁶, en donde R²⁶ es H, alquilo (C₁-C₃) o metilen-fenilo;
- 40 ii) CO₂R²⁷, en donde R²⁷ es H o alquilo (C₁-C₆);
- ii) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es alquilo (C₁-C₂), metilen-fenilo o etilen-N(alquilo (C₁-C₄))₂;

- iii) 1-piperidinilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
- iv) 1-piperacinilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
- v) 4-morfolinilo;
- vi) 1-azepanilo;
- 5 vii) 2-(2,3-dihidro-1H-isoindolilo);
- b) un anillo heterocicloalquílico de seis o siete miembros que contiene el átomo de N, al que están unidos R^9 y R^{10} , y un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR^{30} en una posición no adyacente al átomo de N, al que están unidos R^9 y R^{10} , en donde los átomos de carbono en dicho heterocicloalquilo no están sustituidos o están mono- o disustituido con metilo y en donde
- 10 R^{30} es
- i) H;
- ii) alquilo (C_1-C_4);
- iii) cicloalquilo (C_5-C_6);
- iv) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, CF_3 u O-alquilo(C_1-C_4);
- 15 v) metilen-fenilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido con F o Cl o disustituido en posiciones adyacentes con el grupo $-O(CH_2)O-$;
- vi) piridilo;
- c) un anillo 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptílico, que no está sustituido o está sustituido en el segundo átomo de N en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), metilenciclopentilo, fenilo, que no está sustituido o está sustituido con F, metilen-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está monosustituido con O-alquilo(C_1-C_4) o CF_3 ;
- 20 R^{11} es H;
- R^{12} es alquilo (C_1-C_4);
- 25 R^{13} es H;
- R^{14} es CF_3 o metilen-O-alquilo(C_1-C_4);
- 30 R^{15} es ciclopropilo o fenilo;
- R^{16} es H o alquilo (C_1-C_4);
- R^{17} es H o alquilo (C_1-C_4); y
- 35 R^{18} es alquilo (C_1-C_4);
- en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos.
- 40 Los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes, miembros de heteroanillo, números u otras características, por ejemplo grupos alquilo, grupos como R^1 , R^2 , R^3 etc., que se pueden presentar varias veces en los compuestos de la fórmula I, pueden tener todos independientemente entre sí cualquiera de los significados indicados y en cada caso pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Por ejemplo, los grupos alquilo en un grupo dialquilamino pueden ser idénticos o diferentes.
- 45

Según se usa en la presente, los términos "que incluye" y "que comprende" se usan en su sentido abierto no limitativo. Según se usan en la presente, los términos "(C₁-C₈)" o "(C₅-C₈)", etc. se refieren a restos que tienen de 1 a 8 o 5 a 8 átomos de carbono, respectivamente. Dentro de términos como "alquilo (C₀-C₆)" o "alquilenilo (C₀-C₆)", "alquilo C₀" o "alquilenilo (C₀)" se refieren a un enlace o, en el caso de un "alquilo (C₀)" no sustituido, se refiere a hidrógeno.

El término "alquilo", según se usa en la presente, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados. El término "alquilenilo", según se usa en la presente, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes, que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, en donde cada doble enlace puede tener la configuración E o Z. El término "alquinilo", según se usa en la presente, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes, que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquilo, alquilenilo y alquinilo pueden ser lineales, es decir de cadena recta, o ramificados. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo grupos alquiloxi (= grupos alcoxi, grupos O-alquilo), alquiloxicarbonilo o grupos amino sustituidos con alquilo o, cuando están sustituidos. Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8, o 1, 2, 3, 4, 5 o 6, o 1, 2, 3 o 4, o 1, 2 o 3. Ejemplos de alquilo son metilo, etilo, propilo incluyendo n-propilo e isopropilo, butilo incluyendo n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, pentilo incluyendo n-pentilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, hexilo incluyendo n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo e isohexilo, heptilo y octilo. Los dobles enlaces y los triples enlaces en los grupos alquilenilo y los grupos alquinilo pueden estar presentes en cualesquiera posiciones. En una realización de la invención, los grupos alquilenilo contienen un doble enlace y los grupos alquinilo contienen un triple enlace. En una realización de la invención, un grupo alquilenilo o un grupo alquinilo contiene al menos tres átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que no es parte de un doble enlace o un triple enlace. Ejemplos de alquilenilo y alquinilo son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo. Los grupos alquilo, los grupos alquilenilo y los grupos alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos en cualesquiera posiciones, con la condición de que el compuesto respectivo sea suficientemente estable y sea adecuado para el uso deseado tal como el uso como una sustancia farmacológica. El requisito previo de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean suficientemente estables y adecuados con el propósito deseado tal como el uso como una sustancia farmacológica se aplica en general con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I.

Independientemente entre sí e independientemente de cualesquiera otros sustituyentes, los grupos alquilo, los grupos alquilo divalentes, los grupos alquilenilo, los grupos alquinilo, los grupos cicloalquilo y los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor que pueden estar situados en cualesquiera posiciones, es decir, dichos grupos pueden no estar sustituidos por sustituyentes flúor o estar sustituidos con sustituyentes flúor, por ejemplo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, o con 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, o con 1, 2, 3, 4 o 5, o con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, sustituyentes flúor. Ejemplos de dichos grupos sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, heptafluoroisopropilo, -CHF-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CF₂-CF₂-, -CF(CH₃)-, -C(CF₃)₂-, -C(CH₃)₂-CF₂-, -CF₂-C(CH₃)₂-, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Ejemplos de grupos alquiloxi en los que el resto alquilo está sustituido con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi.

El término "alcanodiilo" o "alquilenilo", según se usa en la presente, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes saturados. El término "alquenediilo", según se usa en la presente, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes, que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, en donde cada doble enlace puede tener la configuración E o Z. El término "alquindiilo", según se usa en la presente, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes, que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En la medida que sea aplicable, las explicaciones precedentes que se refieren a grupos alquilo, alquilenilo y alquinilo se aplican correspondientemente a grupos alcanodiilo, alquenediilo y alquindiilo, que así pueden ser asimismo lineales y ramificados. Ejemplos de grupos alquilo divalentes son -CH₂- (= metileno), -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-.

El término "cicloalquilo", según se usa en la presente, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un radical monovalente de un sistema anular hidrocarbonado saturado o parcialmente saturado, que puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, es decir que puede contener uno, dos o tres anillos. El sistema anular bicíclico o tricíclico puede ser un sistema anular condensado, en el que dos anillos adyacentes comparten dos átomos de carbono adyacentes. El sistema anula bicíclico o tricíclico puede ser un sistema de espiroanillo o un sistema de diespiroanillo, en el que dos anillos adyacentes comparten un solo átomo de carbono. El sistema anular tricíclico también pueden ser un sistema de espiroanillo bicíclico, al que está condensado otro anillo, lo que significa que el último anillo y el anillo en el sistema anular de espiroanillo, al que está unido, comparten dos átomos de carbono adyacentes; en la presente el último anillo puede ser un anillo aromático, saturado o parcialmente saturado. El sistema bicíclico o tricíclico también puede ser un sistema anular no condensado o con puente, en el que dos anillos adyacentes comparten dos átomos de carbono no adyacentes. El anillo bicíclico o tricíclico puede estar unido por cualquier átomo de anillo excepto un espiroátomo o un átomo de cabeza de puente.

En un grupo cicloalquilo monocíclico, el número de átomos de carbono del anillo puede ser 3, 4, 5, 6, 7 o 8. En una realización de la invención, el número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo, independientemente del número de átomos de carbono del anillo en cualquier otro grupo cicloalquilo, es 3, 4, 5 o 6, en otra realización 3, 4 o 5, en otra realización 3 o 4, en otra realización 3, en otra realización 5, 6 o 7, en otra realización 5 o 6, en otra realización 6 o 7, en otra realización 5, en otra realización 6. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En un grupo cicloalquilo bicíclico, el número de átomos de carbono del anillo puede ser 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En una realización de la invención, el número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo bicíclico puede ser 7, 8, 9, 10 o 11, en otra realización 8, 9 o 10. En un grupo cicloalquilo tricíclico, el número de átomos de carbono del anillo puede ser 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15. En una realización de la invención, el número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo tricíclico puede ser 10, 11 o 12.

cicloalquilo de anillos condensados bicíclicos o tricíclicos ejemplares se derivan de, pero no se limitan a, los siguientes sistemas anulares: biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo-[5.1.0]octano, biciclo[3.2.0]heptano, biciclo[4.2.0]octano, octahidro-pentaleno, octahidro-indeno, decahidro-azuleno, decahidro-naftaleno, decahidro-benzociclohepteno, dodecahidro-heptaleno, 1,2,3,3a,4,6a-hexahidro-pentaleno, 1,2,3,4-tetrahidro-pentaleno, 2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-indeno, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indeno, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indeno, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno, indano, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahidro-naftaleno, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidronaftaleno, 1,2,4a,5,8,8a-hexahidro-naftaleno, 1,4,4a,5,8,8a-hexahidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, 2,3,4,4a,5,6,9,9a-octahidro-1H-benzociclohepteno, 2,3,4,4a,5,9a-hexahidro-1H-benzociclohepteno, 4,4a,5,6,7,8,9,9a-octahidro-1H-benzociclohepteno, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepteno, 1,2,3,4,5,5a,6,7,8,10a-decahidro-heptaleno, dodecahidro-as-indaceno y 2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftaleno.

cicloalquilo de espiroanillos bicíclicos o tricíclicos ejemplares se derivan de, pero no se limitan a, los siguientes sistemas anulares: espiro[2.4]heptano, espiro[2.5]octano, espiro[2.6]nonano, espiro[3.3]heptano, espiro[3.4]octano, espiro[3.5]nonano, espiro[3.6]decano, espiro[4.4]no-nano, espiro[4.5]decano, espiro[4.6]undecano, espiro[5.5]undecano, espiro[5.6]dodecano, espiro[6.6]tridecano, diespiro[2.2.4.2]dodecano, diespiro[2.2.3.2]undecano, diespiro[2.1.4.2]undecano y espiro[5.5]undec-2-eno.

cicloalquilo de anillos bicíclicos o tricíclicos no condensados o con puente ejemplares se derivan de, pero no se limitan a, los siguientes sistemas anulares: biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.2.2]nonano y adamantano.

El término "heterocicloalquilo" o "heterocicilo", según se usa en la presente, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un cicloalquilo según se define anteriormente, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono se reemplazan por átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, con la condición de que el espiroátomo sea siempre un átomo de carbono y un átomo de cabeza de puente sea bien un átomo de carbono o bien uno de nitrógeno y con la condición de que el sistema heterocicloalquilo sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado del compuesto de la fórmula I tal como el uso como una sustancia farmacológica. Dependiendo de la definición del grupo heterocíclico respectivo, en una realización de la invención, el número de heteroátomos de anillo que puede estar presente en un grupo heterocíclico, independientemente del número de heteroátomos de anillo en cualquier otro grupo heterocíclico, es 1, 2, 3 o 4, en otra realización 1, 2 o 3, en otra realización 1 o 2, en otra realización 2, en otra realización 1, en donde los heteroátomos de anillo pueden ser idénticos o diferentes. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido mediante cualquier átomo de carbono de anillo o átomo de nitrógeno de anillo saturado, con la excepción de espiroátomos o átomos de cabeza de puente. Un átomo de azufre de anillo en un grupo heterocicloalquilo puede soportar cero, uno o dos grupos oxo, es un átomo de azufre S no oxidado en el caso de que no soporte ningún grupo oxo, o es un grupo S(O) (= grupo sulfóxido, grupo S-óxido) en caso de que soporte un grupo oxo, o es un grupo S(O)₂ (= grupo sulfona, grupo S,S-dióxido) en caso de que soporte dos grupos oxo.

Heterocicloalquilo monocíclicos ejemplares se derivan de, pero no se limitan a, los siguientes sistemas anulares: aziridina, oxirano, azetidina, oxetano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, 4,5-dihidrotiazol, piperidina, piperacina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, azepano, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina, 2,7-dihidro-1H-azepina, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 1,4-tiazepano y 1,4-dioxepano.

En una realización monocíclico heterocicloalquilo se derivan de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperacina, morfolina o 1,4-diazepano.

Heterocicloalquilo de anillos condensados bicíclicos ejemplares se derivan de, pero no se limitan a, los siguientes sistemas anulares: 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano, 2-aza-biciclo[4.1.0]heptano, 2-oxa-5-aza-biciclo[5.1.0]octano, 3-aza-biciclo[3.2.0]heptano, 2-aza-biciclo[4.2.0]octano, octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol, octahidro-pirrol[3,4-b]pirrol, octahidropirrol[3,4-b]piridina, octahidro-tieno[3,4-b]piracina, octahidro-furo[3,4-b]piridina, octahidrociclopenta[1,4]oxacina, octahidro-pirrol[1,2-a]pirimidina, octahidropirrol[1,2-a]piracina, octahidrociclopenta[e][1,4]oxazepina, decahidro-quinoxalina, decahidro-[1,6]naftiridina, octahidro-benzo[1,4]oxacina,

octahidrobenzo[1,4]tiacina, octahidro-pirido[1,2-a]piracina, octahidro-pirano[3,2-b]piridina, decahidro-1-oxa-9-aza-benzociclohepteno, 1,2,3,3a,6,6a-hexahidro-ciclopenta-[b]pirrol, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno, 2,3,4,4a,7,7a-hexahidro-1H-[2]piridina, 2,4a,5,6,7,7a-hexahidro-1H-[1]piridina, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indol, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano, benzo[1,3]dioxol, 3,4,4a,7,8,8a-hexahidro-2H-benzo[1,4]oxacina, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidroquinoxalina, 4a,5,8,8a-tetrahidro-2H-tiopirano[3,2-b]piridina y 1,2,3,4-tetrahidro-[1,5]naftiridina.

Heterocicloalquilos de anillos bicíclicos o tricíclicos no condensados o con puente ejemplares se derivan de, pero no se limitan a, los siguientes sistemas anulares: 2-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 1-aza-biciclo[2.2.2]octano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.2]-octano, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano y 3,7-diaza-biciclo[3.3.1]nonano.

El término "arilo", según se usa en la presente, se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo aromático mediante la retirada de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo (= naftalenilo).

El término "heteroarilo" o "hetarilo", según se usa en la presente, se refiere a un radical derivado de un sistema anular mono- o bicíclico aromático, en el que 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos. Los heteroátomos de anillo se eligen generalmente de N, O y S, en donde N incluye átomos de nitrógeno de anillo que soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyente así como átomos de nitrógeno de anillo que no soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyentes. Los heteroátomos de anillo pueden estar situados en cualquier posición, con la condición de que el sistema heterocíclico sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado del compuesto de la fórmula I tal como el uso como una sustancia farmacológica. Los radicales heteroarilo se derivan de anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 8 miembros, 9 miembros o 10 miembros, en otra realización anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros o anillos bicíclicos de 9 miembros o 10 miembros, en otra realización anillos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros.

Sistemas heteroarílicos ejemplares se derivan de, pero no se limitan a, los siguientes sistemas anulares: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol (= [1,3]oxazol), isoxazol (= [1,2]oxazol), tiazol (= [1,3]tiazol), isotiazol (= [1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,2,4]oxadiazol, [1,3,4]oxadiazol, [1,2,4]tiadiazol, [1,3,4]tiadiazol, tetrazol, piridina, piridacina, pirimidina, piracina, [1,2,3]triacina, [1,2,4]triacina, [1,3,5]triacina, indol, isoindol, benzofurano, benzotiofeno [1,3]benzoxazol, [1,3]benzotiazol, benzoimidazol, indazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalacina, diferentes naftiridinas, p. ej. [1,8]naftiridina, diferentes tienopiridinas, p. ej. tieno[2,3-b]piridina y purina.

Grupos como fenilo, naftilo (= naftalenilo) y residuos de heterociclos aromáticos que opcionalmente están sustituidos con uno o más sustituyentes pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, por ejemplo con 1, 2, 3, 4 o 5, o con 1, 2, 3 o 4, o con 1, 2 o 3, o con 1 o 2, o con 1 sustituyentes idénticos o diferentes que pueden estar situados en cualesquiera posiciones. Los heterociclos nitrogenados aromáticos que en el sistema anular original soportan un átomo de hidrógeno sobre un átomo de nitrógeno de anillo en un anillo de 5 miembros, tal como un anillo de pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, pueden estar sustituidos sobre los átomos de carbono de anillo y/o sobre tales átomos de nitrógeno de anillo. En una realización de la invención, los sustituyentes sobre tales átomos de nitrógeno de anillo se eligen de grupos alquilo (C₁-C₄), es decir tales átomos de nitrógeno de anillo en heterociclos aromáticos soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquilo (C₁-C₄). Cuando se indique con respecto a los átomos de nitrógeno de anillo en heterociclos aromáticos y cualesquiera otros heterociclos que pueden soportar un átomo de hidrógeno o un sustituyente, tales átomos de nitrógeno de anillo bien soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyente o bien no soportan un átomo de hidrógeno o sustituyente. Átomos de nitrógeno de anillo que soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyente se encuentran en un anillo aromático de 5 miembros que contiene nitrógeno como el que está presente en pirrol, imidazol, indol o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático que incluye un anillo saturado. Átomos de nitrógeno de anillo que no soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyente a menos que estén presentes en forma cargada positivamente, incluyendo cualesquiera átomos de nitrógeno de anillo adicionales a los átomos de nitrógeno de anillo que soportan un átomo de hidrógeno o un sustituyente, se encuentran en un anillo aromático como el que está presente en tiazol, imidazol, piridina o benzoimidazol, por ejemplo, y en un anillo no aromático en el que son parte de un doble enlace, y se encuentran como átomos de nitrógeno de anillo a través de los cuales está ligado un anillo. Átomos de nitrógeno de anillo adecuados en heterociclos aromáticos en los compuestos de la fórmula I, tales como el átomo de nitrógeno de anillo en un anillo de piridina o un anillo de quinolina, también pueden estar presentes en general como un N-óxido o como una sal cuaternaria, por ejemplo como la sal N-alquilica(C₁-C₄) tal como la sal N-metilica, en donde en una realización de la invención el anión conjugado en tal sal cuaternaria es un anión fisiológicamente aceptable que se deriva de un ácido que forma un sal fisiológicamente aceptable.

En grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2,3, la posición 2,4, la posición 2,5, la posición 2,6, la posición 3,4 o la posición 3,5. En grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2,3,4, la posición 2,3,5, la posición 2,3,6, la posición 2,4,5, la posición 2,4,6 o la posición 3,4,5. El naftilo puede ser 1-naftilo (= naftalen-1-ilo) o 2-naftilo (= naftalen-2-ilo). En grupos 1-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede estar situado en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos 2-naftilo monosustituidos, el

sustituyente puede estar situado en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En grupos naftilo disustituídos, los sustituyentes pueden estar situados asimismo en cualesquiera posiciones en el anillo a través del cual se liga el grupo naftilo y/o en el otro anillo.

5 Los heteroátomos de anillo pueden estar situados en cualesquiera posiciones, con la condición de que el sistema heterocíclico sea conocidos en la técnica y sea estable y adecuado como un subgrupo para el propósito deseado del compuesto de la fórmula I tal como el uso como una sustancia farmacológica. En una realización de la invención, no pueden estar presentes dos átomos de oxígeno de anillo en posiciones del anillo adyacentes de cualquier heterociclo, en otra realización, dos heteroátomos de anillo elegidos de oxígeno u azufre no pueden estar presentes en posiciones del anillo adyacentes de cualquier heterociclo. Los sustituyentes sobre grupos heterocíclico pueden estar situados en cualesquiera posiciones. Por ejemplo, en un grupo piridin-2-ilo, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 3 y/o la posición 4 y/o la posición 5 y/o la posición 6, en un grupo piridin-3-ilo, el sustituyente puede estar situado en la posición 2 y/o la posición 4 y/o la posición 5 y/o la posición 6, en un grupo piridin-4-ilo, los sustituyentes pueden estar situados en la posición 2 y/o la posición 3 y/o la posición 5 y/o la posición 6.

15 El halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, cualquier halógeno en un compuesto de la fórmula I se elige independientemente de cualquier otro halógeno de flúor, cloro y bromo, en otra realización de flúor y cloro, y en otra realización más, es flúor, y en otra realización más es cloro.

20 Cuando un grupo oxo está ligado a un átomo de carbono, reemplaza dos átomos de hidrógeno sobre un átomo de carbono del sistema original. Así, si un grupo CH₂ en una cadena o un anillo está sustituido por oxo, es decir por un átomo de oxígeno unido por doble enlace, se convierte en un grupo CO. Evidentemente, un grupo oxo no se puede encontrar como un sustituyente sobre un átomo de carbono en un anillo aromático tal como en un grupo fenilo, por ejemplo. Cuando un átomo de azufre del anillo en un grupo heterocíclico puede soportar uno o dos grupos oxo, es un átomo de azufre no oxidado S en caso de que no soporte ningún grupo oxo, o es un grupo S(O) (= grupo sulfóxido, grupo S-óxido) en caso de que soporte un grupo oxo, o es un grupo S(O)₂ (= grupo sulfona, grupo S,S-dióxido) en caso de que soporte dos grupos oxo.

30 La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos. Con respecto a cada centro quiral, independientemente de cualquier otro centro quiral, los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en la configuración S o sustancialmente la configuración S, o en la configuración R o sustancialmente la configuración R, o como una mezcla del isómero S y el isómero R en cualquier relación. La invención incluye todos los posibles enantiómeros y diastereoisómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en todas las relaciones. Así, los compuestos según la invención que pueden existir como enantiómeros pueden estar presentes en forma enantiómeramente pura, como antipodas levógiros y dextrógiros, y en la forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones incluyendo racematos. En caso de una isomería E/Z, o isomería cis/trans, por ejemplo en dobles enlaces o anillos tales como anillos cicloalquílicos, la invención incluye tanto la forma E como la forma Z, o la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las relaciones. En una realización de la invención, un compuesto que se puede encontrar en dos o más formas estereoisómeras es un estereoisómero individual puro, o sustancialmente puro. La preparación de estereoisómeros individuales se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante la separación de una mezcla de isómeros mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de materias primas estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, se puede llevar a cabo una derivación antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en la fase del compuesto de la fórmula I o en la fase de una materia prima o un producto intermedio durante la síntesis. La presente invención también incluye todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos.

50 En caso de que los compuestos de la fórmula I contengan uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir grupos formadores de sales, la invención también incluye sus correspondientes sales fisiológicamente o toxicológicamente aceptables, es decir sales atóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 La presente invención incluye por otra parte todos los solvatos de compuestos de la fórmula I, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes tales como alcanoles (C₁-C₄), metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I, y también profármacos y derivados de los compuestos de la fórmula I que in vitro pueden no exhibir necesariamente actividad farmacológica pero que in vivo se convierten en compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo ésteres o amidas de grupos ácido carboxílico.

60 En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

R', R'', R''' son independientemente entre sí H, halógeno, CF₃, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₃); preferiblemente

R', R'', R''' son independientemente entre sí H, F, Cl, CF₃, OCF₃, O-CH₃; más preferiblemente

65 R', R'', R''' son independientemente entre sí H, F, Cl; lo más preferiblemente

R', R'', R''' son H.

5 En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

R¹ es

a) alquilo (C₄-C₇);

b) cicloalquilo (C₅-C₇), que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₂) o CF₃;

c) metilen-ciclohexilo;

10 d) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo o Cl; preferiblemente

R¹ es

a) iso-butilo, sec-butilo, 1-etil-propilo, 2-metil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 1-isopropil-2-metil-propilo;

b) ciclopentilo, 2-metil-ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metil-ciclohexilo, 2-(trifluorometil)-ciclohexilo, 2-etil-ciclohexilo, cicloheptilo;

15 c) metilen-ciclohexilo;

d) fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-tolilo; más preferiblemente

R¹ es

a) 1-etil-propilo;

b) 2-metil-ciclopentilo, 2-metil-ciclohexilo; lo más preferiblemente

20 R¹ es

a) 1-etil-propilo;

b) 2-metil-ciclohexilo.

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

25 R² es

a) un heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de N, O y S, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o está monosustituido con Cl o Me;

b) fenilo;

c) cicloalquilo (C₅-C₆); o

30 d) tetrahidrofurano; preferiblemente

R² es

a) 2-furano, 3-furano, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 1-pirazolilo; 5-isoxazolilo, 5-metil-tien-2-ilo, 5-cloro-tien-2-ilo

b) fenilo;

c) (C₅-C₆)-cicloalquilo; o

d) 2-tetrahidrofurano; más preferiblemente

R² es 2-furano, 3-furano, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, aún más preferiblemente

R² es 2-furano, 2-tienilo; lo más preferiblemente

5 R² es 2-tienilo.

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

R³ es H, o alquilo (C₁-C₂); y

R⁴ es

10 a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-CH₃,

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

c) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde dicho fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido con F, Cl, Me o CF₃; o

d) tienilo; preferiblemente

15 R³ es H o alquilo (C₁-C₂); y

R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-CH₃,

20 b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

c) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde dicho fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido con F, Cl, Me o CF₃; o

d) tienilo; más preferiblemente

R³ es H o CH₃; y

R⁴ es

25 a) (C₃-C₅)-alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-Me,

b) metilen-(C₄-C₆)-cicloalquilo; lo más preferiblemente

R³ es H; y

R⁴ es

30 a) alquilo (C₄-C₅);

b) metilen-cicloalquilo(C₄-C₆).

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

35 R³ y R⁴

son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con CH₃; preferiblemente

R^3 y R^4

son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros.

5 En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

R^5 es H, CH_3 u OH;

R^6 H o CH_3 ;

10 n es 0,1 o 2; preferiblemente

R^5 es H;

15 R^6 H ;

n es 0, 1 o 2.

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

20 R^5 es H, CH_3 u OH;

R^6 H o CH_3 ;

25 n es 1 o 2; preferiblemente

R^5 es H;

R^6 H ;

30 n es 1 o 2.

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

35 R^5 es H, CH_3 u OH;

R^6 H o CH_3 ;

n es 0 o 1; preferiblemente

40 R^5 es H;

R^6 H ;

45 n es 0 o 1.

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

50 R^5 es H, CH_3 u OH;

R^6 H o CH_3 ;

n es 2; preferiblemente

55 R^5 es H;

R^6 H ;

n es 2.

60 En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

R^5 es H, CH_3 u OH;

65 R^6 H o CH_3 ;

n es 1; preferiblemente

R⁵ es H;

5 R⁶ es H ;

n es 1.

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

10 n es 0.

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

15 R⁵ es H o CH₃;

R⁶ es H;

n es 0,1 o 2; preferiblemente

20 R⁵ es H o CH₃;

R⁶ H o CH₃;

25 n es 1 o 2.

En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

30 R⁵ es H u OH;

R⁶ es H;

n es 0,1 o 2; preferiblemente

35 R⁵ es H u OH;

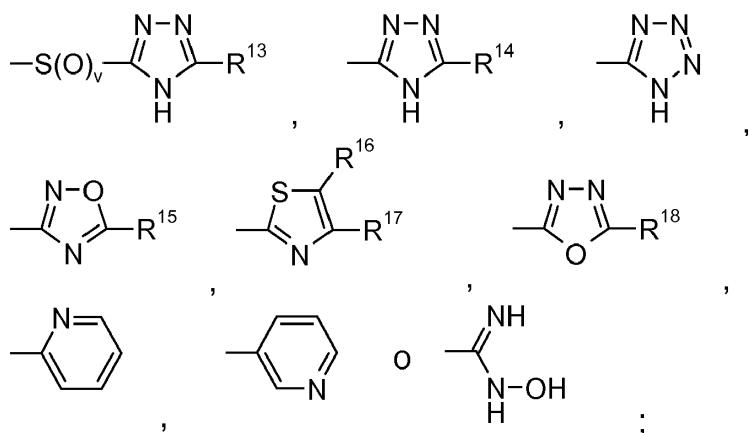
R⁶ es H o CH₃;

n es 1 o 2.

40 En otro grupo de realizaciones de los compuestos de la fórmula I

Z es

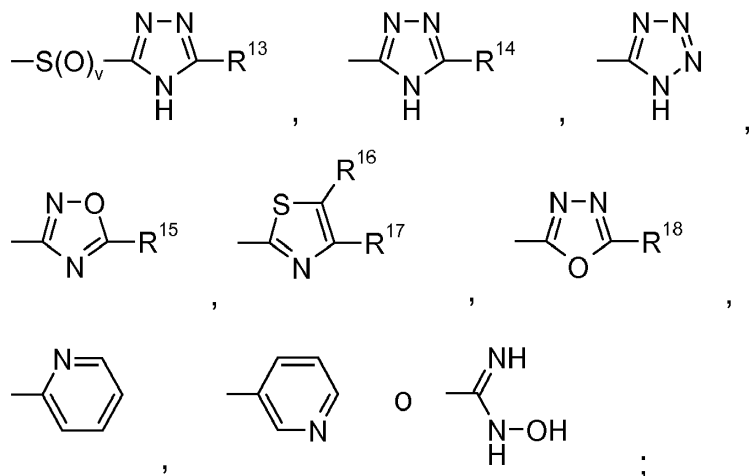
45 CO₂-R⁷, OR⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂NR¹¹R¹²,



50 en donde v es 0 o 2; preferiblemente

Z es

$\text{CO}_2\text{-R}^7$, OR^8 , $\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,



5

en donde

v es 0 o 2; más preferiblemente

10 Z es $\text{CO}_2\text{-R}^7$, OR^8 , $\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ o 5-tetrazolilo, aún más preferiblemente

Z es $\text{CO}_2\text{-H}$, OH , $\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$ o 5-tetrazolilo; lo más preferiblemente

Z es $\text{CO}_2\text{-H}$.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I, en donde

15 R^7 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); preferiblemente

R^7 es H.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I, en donde

20

R^8 es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); preferiblemente

R^8 es H.

25 Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I, en donde

R^9 es H, CH_3 o etilen-O-metilo; y

R^{10} es

30 a) H

b) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), que no está sustituido o está monosustituido con CF_3 ;

c) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$), que está sustituido con CN o CO_2R^{19}

en donde

R^{19} es H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

35 d) alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en S-metilo, $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, O-R^{22} y $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$; en donde

R²⁰ es H;

R²¹ es H;

R²² es H, alquilo (C₁-C₃), metilen-ciclopropilo, metilen-fenilo, o metilen-2-tetrahidrofurano;

R²³ es H o (C₁-C₂)-alquilo;

5 R²⁴ es (C₁-C₂)-alquilo o SO₂-metilo;

e) cicloalquilo (C₃-C₅), que no está sustituido o está monosustituido con fenilo;

f) alquilen(C₀-C₂)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo tiene cinco o seis miembros y contiene 1 o 2 átomos de O en posiciones no adyacentes, y en donde dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está geminalmente disustituido con un anillo de espirociclopentilo

10 g) alquilen(C₂-C₅)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo tiene cinco, seis o siete miembros, que contiene al menos un átomo de N, y que está unido a través de dicho átomo de N, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S(O)_x o NR²⁵ en una posición no adyacente al átomo de N, mediante el cual el anillo está unido al alquilen, y en donde cualquier átomo de carbono dentro de dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃)alquilo o metilen-fenilo; en donde

15

x es 2;

R²⁵ es H, alquilo (C₁-C₂), metilen-fenilo o fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl y OMe;

20 h) alquilen(C₀-C₃)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros, que contiene al menos un átomo de N, y que no está unido a través de dicho átomo de N, y que puede contener adicionalmente un átomo de O en una posición no adyacente al átomo de N, y en donde dicho átomo de N no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

i) alquilo (C₁-C₄), que no está sustituido o está sustituido con -O-metilo;

ii) metilen-ciclohexilo;

25 iii) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F y O-metilo;

iv) alquilen(C₀-C₁)-piridilo;

v) pirimidinilo;

i) 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

30 j) 9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilo;

k) metilen-4-(octahidro-quinolicinilo);

l) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, O-metilo, N(metilo)₂, 4-morfolinilo y metilen-(4-metil-piperidin)-1-ilo o disustituido en posiciones adyacentes con el grupo -O(CH₂)O-;

35 m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico es un anillo de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S o N; y en donde dicho anillo heteroarílico no está sustituido o está monosustituido con oxo (=O);

o

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que soportan son

5 a) un anillo heterocicloalquílico de cuatro, cinco o seis miembros heterocicloalquilo que contiene sólo el átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

i) alquilen(C₀-C₁)-OR²⁶, en donde R²⁶ es H, alquilo (C₁-C₃) o metilen-fenilo;

ii) CO₂R²⁷, en donde R²⁷ es H o alquilo (C₁-C₆);

iii) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es alquilo (C₁-C₂), metilen-fenilo o etilen-NMe₂;

10 iv) 1-piperidinilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;

v) 1-piperacínilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;

vi) 4-morfolinilo;

vii) 1-azepanilo;

viii) 2-(2,3-dihidro-1H-isoindolilo);

15 b) un anillo heterocicloalquílico de seis o siete miembros que contiene el átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, y un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR³⁰ en una posición no adyacente al átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, en donde los átomos de carbono en dicho anillo heterocicloalquílico no están sustituidos o están mono- o disustituidos con metilo y en donde

R³⁰ es

20 i) H;

ii) alquilo (C₁-C₄);

iii) cicloalquilo (C₅-C₆);

iv) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, CF₃ u OMe;

25 v) metilen-fenilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido con F o Cl o disustituido en posiciones adyacentes con el grupo -O(CH₂)O-;

vi) piridilo;

30 c) un anillo de 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, que no está sustituido o está sustituido en el segundo átomo de N en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), metilen-ciclopentilo, fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, metilen-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está monosustituido con OCH₃ o CF₃;

R¹¹ es H;

R¹² es CH₃;

R¹³ es H;

R¹⁴ es CF₃ o metilen-OCH₃;

35 R¹⁵ es ciclopropilo o fenilo;

R¹⁶ es H o CH₃;

R¹⁷ es H o CH₃ y

R¹⁸ es CH₃;

5 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I, en donde

R⁹ es H, CH₃ o etilen-OCH₃; y

10 R¹⁰ es

a) H

b) alquilo (C₁-C₆), que no está sustituido o está monosustituido con CF₃;

c) alquilo (C₁-C₂), que está sustituido con CN o CO₂R¹⁹

en donde

15 R¹⁹ es H;

d) (C₂-C₄)-alquilo, que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en SMe, SO₂NR²⁰R²¹, O-R²² y NR²³R²⁴;

en donde

R²⁰ es H;

20 R²¹ es H;

R²² es H, alquilo (C₁-C₃), metilen-ciclopropilo, metilen-fenilo o metilen-2-tetrahidrofurano;

R²³ es H o alquilo (C₁-C₂);

R²⁴ es alquilo (C₁-C₂) o SO₂ CH₃;

e) cicloalquilo (C₃-C₅), que no está sustituido o está monosustituido con fenilo;

25 f) alquilen(C₀-C₂)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo tiene cinco o seis miembros y contiene 1 o 2 átomos de O en posiciones no adyacentes, y en donde dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está o geminalmente disustituido con un anillo de espirociclopentilo o con un anillo de espirociclohexilo;

30 g) alquilen(C₂-C₅)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo es un anillo de cinco, seis o siete miembros, que contiene al menos un átomo de N, y que está unido a través de dicho átomo de N, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S(O)_x o NR²⁵ en una posición no adyacente al átomo de N, mediante el cual el anillo está unido al alquilen, y en donde cualquier átomo de carbono dentro de dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) o metilen-fenilo; en donde

x es 2;

35 R²⁵ es alquilo (C₁-C₂), metilen-fenilo o fenilo, que está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl y OCH₃;

- h) alquilen(C₀-C₃)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros, que contiene al menos un átomo de N, y que no está unido a través de dicho átomo de N, y que puede contener adicionalmente un átomo de O en una posición no adyacente al átomo de N, y en donde dicho átomo de N no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- 5 i) alquilo (C₁-C₄), que no está sustituido o está sustituido con OCH₃;
- ii) metilen-ciclohexilo;
- iii) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde fenilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F y OCH₃;
- iv) alquilen(C₀-C₁)-piridilo;
- 10 v) pirimidinilo;
- i) 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- j) 9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilo;
- k) metilen-4-(octahidro-quinolinilo);
- 15 l) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, OCH₃, N(CH₃)₂, 4-morfolinilo y metilen-(4-metil-piperidin)-1-ilo o disustituido en posiciones adyacentes con el grupo -O(CH₂)O-;
- m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico es un anillo de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S o N; y en donde dicho anillo heteroarílico no está sustituido o está monosustituido con oxo (=O);
- 20 o
- R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que los soporta son
- a) un anillo heterocicloalquílico de cuatro, cinco o seis miembros que contiene sólo el átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que
- 25 consiste en
- i) alquilen(C₀-C₁)-OR²⁶, en donde R²⁶ es H, alquilo (C₁-C₃) o metilen-fenilo;
- ii) CO₂R²⁷, en donde R²⁷ es H;
- ii) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es alquilo (C₁-C₂), metilen-fenilo o etilen-N(CH₃)₂;
- iii) 1-piperidinilo, que está monosustituido con metilo;
- 30 iv) 1-piperacinilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
- v) 4-morfolinilo;
- vi) 1-azepanilo;
- vii) 2-(2,3-dihidro-1H-isoindolilo);
- 35 b) un anillo heterocicloalquílico de seis o siete miembros que contiene el átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, y un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR³⁰ en una posición no adyacente al átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, en donde los átomos de carbono en dicho anillo heterocicloalquílico no están sustituidos o están mono- o disustituidos con metilo y en donde

R³⁰ es

i) alquilo (C₁-C₄);

ii) cicloalquilo (C₅-C₆);

iii) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, CF₃ u O CH₃;

5 iv) metilen-fenilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido con F o Cl o disustituido en posiciones adyacentes con el grupo -O(CH₂)O-;

v) piridilo;

10 c) un anillo de 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, que está sustituido en el segundo átomo de N en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), metilen-ciclopentilo, fenilo, que está monosustituido con F, metilen-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está monosustituido con OCH₃ o CF₃;

R¹¹ es H;

R¹² es CH₃;

15 R¹³ es H;

R¹⁴ es CF₃ o metilen-OCH₃;

20 R¹⁵ es ciclopropilo o fenilo;

R¹⁶ es H o CH₃;

R¹⁷ es H o CH₃; y

25 R¹⁸ es CH₃;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos.

30 Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I, en donde

R⁹ es H, CH₃;

y

35 R¹⁰ es

a) H

b) alquilo (C₁-C₆), que no está sustituido o está monosustituido con CF₃;

c) alquilo (C₁-C₂), que está sustituido con CN o CO₂R¹⁹

en donde

40 R¹⁹ es H;

d) alquilo (C₂-C₄), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en S CH₃, SO₂NR²⁰R²¹, O-R²² y NR²³R²⁴; en donde

R²⁰ es H;

R²¹ es H;

R²² es H, alquilo (C₁-C₃), metilen-ciclopropilo, metilen-fenilo o metilen-2-tetrahidrofurano;

R²³ es H o alquilo (C₁-C₂);

R²⁴ es alquilo (C₁-C₂) o SO₂CH₃;

5 e) ciclobutilo, ciclopentilo o 2-fenil-ciclopropilo;

f) alquilen(C₀-C₂)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo y 1,4-dioxan-2-ilo;

10 g) alquilen(C₂-C₅)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepanilo, 4-morfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo y 1-piperacinilo; en donde dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₂) o metilen-fenilo;

h) alquilen(C₀-C₃)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 2-morfolinilo y en donde dicho heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

15 i) alquilo (C₁-C₄);

ii) metilen-ciclohexilo;

iii) alquilen(C₀-C₂)-fenilo;

iv) alquilen(C₀-C₁)-piridilo;

v) pirimidinilo;

20 i) 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

j) 9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilo;

k) metilen-4-(octahidro-quinolicinilo);

l) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, O CH₃, N(CH₃)₂;

25 m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico se selecciona del grupo que consiste en 2-tienilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 5-tetrazolilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo;

o

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que los soporta son

30 a) azetidinilo sustituido con CO₂H;

b) pirrolidinilo, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

i) OH;

ii) metilen-OCH₃;

35 iii) metilen-O-metilen-fenilo;

- iv) CO₂H;
- v) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es alquilo (C₁-C₂);
- vi) 1-piperacínilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
- c) piperidinilo, que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- 5 i) O-alquilo(C₁-C₃);
- ii) metilen-OCH₃;
- iii) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es metilen-fenilo o etilen-N(CH₃)₂
- iv) 1-piperidinilo, que está monosustituido con metilo;
- v) 1-piperacínilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
- 10 vi) 4-morfolinilo;
- vii) 1-azepanilo;
- viii) 2-(2,3-dihidro-1H-isoindolilo);
- d) 4-morfolinilo, que está disustituido con metilo;
- e) 4-tiomorfolinilo;
- 15 f) piperacínilo, que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- i) alquilo (C₁-C₄);
- ii) cicloalquilo (C₅-C₆);
- iii) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, CF₃ u OCH₃;
- iv) metilen-fenilo, que no está sustituido o está disustituido en posiciones adyacentes por el grupo -O(CH₂)O-;
- 20 v) piridilo;
- g) azepanilo, que está sustituido con metilen-fenilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido con F o Cl;
- c) un anillo de 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, que está sustituido en el segundo átomo de N en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), metilen-ciclopentilo, fenilo, que está monosustituido con F, metilen-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está monosustituido con OCH₃ o CF₃;
- 25 R¹¹ es H;
- R¹² es CH₃;
- R¹³ es H;
- 30 R¹⁴ es CF₃ o metilen-OCH₃;
- R¹⁵ es ciclopropilo o fenilo;
- 35 R¹⁶ es H o CH₃;

R¹⁷ es H o CH₃; y

R¹⁸ es CH₃;

- 5 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I

10 en donde

R⁹ es H;

y

15 R¹⁰ es

a) H

b) alquilo (C₁-C₆);

c) alquilo (C₁-C₂), que está sustituido con CN o CO₂R¹⁹ en donde

20 R¹⁹ es H;

d) alquilo (C₂-C₄), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en S CH₃, SO₂NR²⁰R²¹, O-R²² y NR²³R²⁴;

en donde

R²⁰ es H;

25 R²¹ es H;

R²² es H, alquilo (C₁-C₃), metilen-ciclopropilo, metilen-fenilo o metilen-2-tetrahidrofurano;

R²³ es H o alquilo (C₁-C₂);

R²⁴ es alquilo (C₁-C₂) o SO₂CH₃;

e) ciclobutilo, o ciclopentilo;

30 f) alquilen(C₀-C₂)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo y 1,4-dioxan-2-ilo;

35 g) alquilen(C₂-C₅)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepanilo, 4-morfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo y 1-piperacínilo; en donde dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₂) o metilen-fenilo;

h) alquilen(C₀-C₃)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 2-morfolinilo y en donde dicho heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

i) alquilo (C₁-C₄);

40 ii) metilen-ciclohexilo;

iii) alquilen(C₀-C₂)-fenilo;

- iv) alquilen(C₀-C₁)-piridilo;
- v) pirimidinilo;
- l) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, OCH₃, N(CH₃)₂;
- 5 m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico se selecciona del grupo que consiste en 2-tienilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 5-tetrazolilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo;
- o
- R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que los soporta son
- 10 a) azetidino sustituido con CO₂H;
- b) pirrolidinilo, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 - i) OH;
 - ii) metilen-OCH₃;
 - 15 iii) metilen-O-metilen-fenilo;
 - iv) CO₂H;
 - v) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es alquilo (C₁-C₂);
 - vi) 1-piperacino, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
- c) piperidinilo, que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 - 20 i) O-(alquilo C₁-C₃);
 - ii) metilen-OCH₃;
 - iii) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es metilen-fenilo o etilen-N(CH₃)₂
 - iv) 1-piperidinilo, que está monosustituido con metilo;
 - v) 1-piperacino, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
 - 25 vi) 4-morfolinilo;
 - vii) 1-azepanilo;
 - viii) 2-(2,3-dihidro-1H-isoindolilo);
- d) 4-morfolinilo, que está disustituido con metilo;
- e) 4-tiomorfolinilo;
- 30 f) piperacino que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 - i) alquilo (C₁-C₄);

ii) cicloalquilo (C₅-C₆);

iii) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, CF₃ u OCH₃;

iv) metilen-fenilo, que no está sustituido o está disustituido en posiciones adyacentes con el grupo -O(CH₂)O-;

v) piridilo;

5 g) azepanilo, que está sustituido con metilen-fenilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido con F o Cl;

c) un anillo de 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, que está sustituido en el segundo átomo de N en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), metilen-ciclopentilo, fenilo, que está monosustituido con F, metilen-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está monosustituido con OCH₃ o CF₃;

R¹¹ es H;

10 R¹² es CH₃;

R¹³ es H;

15 R¹⁴ es CF₃ o metilen-OCH₃;

R¹⁵ es ciclopropilo o fenilo;

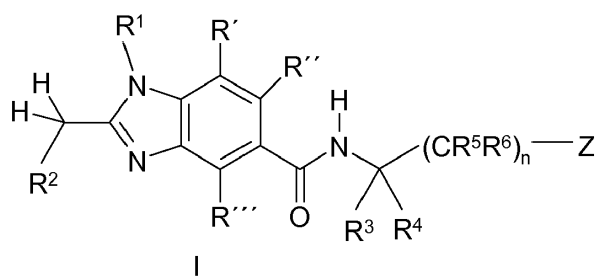
R¹⁶ es H o CH₃;

20 R¹⁷ es H o CH₃; y

R¹⁸ es CH₃;

25 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I



30 en donde

R', R'', R''' son H;

35 R¹ es 1-etil-propilo;

R² es 3-tienilo;

R³ es H;

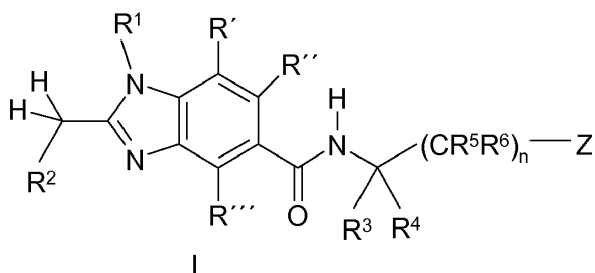
40 R⁴ es 2-metil-propilo;

n es 0;

45 y

Z es CO₂-R⁷, C(O)NR⁹R¹⁰.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I



5 en donde

R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo;

10 R² es 3-tienilo;

R³ es H;

15 R⁴ es 2-metil-propilo;

n es 0, 1, 2;

y

20 Z es C(O)NR⁹R¹⁰.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I en donde

25 R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo o 2-metil-ciclohexilo;

30 R² es 3-tienilo;

R³ es H, o (C₁-C₂)-alquilo; y

R⁴ es

35 a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo(C₁-C₄),

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

o

40 R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

n es 0; y

45 Z es CO₂-H;

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I en donde

50 R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo o 2-metil-ciclohexilo;

R² es 3-tienilo;

R³ es H o alquilo (C₁-C₂); y

R⁴ es

5 a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo(C₁-C₄),

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

o

10 R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄) u OH;

15 R⁶ H o alquilo (C₁-C₄);

n es 1; y

Z es CO₂-H.

20 Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I en donde

R', R'', R''' son H;

25 R¹ es 1-etil-propilo o 2-metil-ciclohexilo;

R² es 3-tienilo;

R³ es H o alquilo (C₁-C₂); y

30 R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo(C₁-C₄),

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

35 o

R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

40 R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄) u OH;

R⁶ es H o alquilo (C₁-C₄);

n es 2; y

45 Z es CO₂-H.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I en donde

50 R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo;

R² es 3-tienilo;

55 R³ es H o alquilo (C₁-C₂); y

R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo(C₁-C₄),

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo; o

5 R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

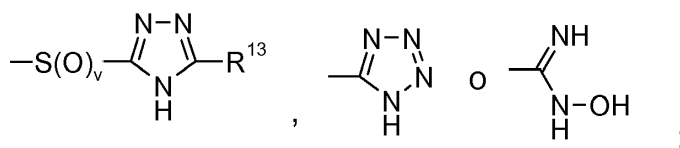
R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄) u OH;

10 R⁶ es H o alquilo (C₁-C₄);

n es 1 o 2; y

Z es OR⁸, S(O)₂NR¹¹R¹², CN,

15



en donde v es 0 o 2;

R⁸ es H;

20

R¹¹ es H;

R¹² es CH₃; y

25 R¹³ es H.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I en donde

30 R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo;

R² es 3-tienilo;

35

R³ es H;

R⁴ es 2-metil-propilo;

40 n es 0; y

Z es C(O)NR⁹R¹⁰
en donde

45 R⁹ es H o metilo; y

R¹⁰ es

c) alquilo (C₁-C₂), que está sustituido con CN

d) alquilo (C₂-C₄), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado de NR²³R²⁴;

50 en donde

R²³ es H;

R²⁴ es alquilo (C₁-C₂) o SO₂metilo;

m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico es un anillo de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S o N; y en donde dicho anillo heteroarílico no está sustituido o está monosustituido con oxo (=O);

o

5 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que los soporta son

a) un anillo heterocicloalquilico de cuatro, cinco o seis miembros que contiene solamente el átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

10 i) alquilen(C₀-C₁)-OR²⁶, en donde R²⁶ es H;

ii) CO₂R²⁷, en donde R²⁷ es H.

Otro grupo de realizaciones son compuestos de la fórmula I en donde

15 R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo;

20 R² es 3-tienilo;

R³ es H;

R⁴ es 2-metil-propilo;

25 n es 0; y

Z es C(O)NR⁹R¹⁰;

en donde

30 R⁹ es H o metilo; y

R¹⁰ es

a) alquilo(C₁-C₂), que está sustituido con CN;

b) alquilo (C₂-C₄), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado de NR²³R²⁴; en donde

35 R²³ es H;

R²⁴ es alquilo (C₁-C₂) o SO₂metilo;

c) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico se selecciona de 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo;

o

40 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que los soporta son

a) anillo heterocicloalquilico de cuatro, cinco o seis miembros que contiene solamente el átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

45 i) alquilen(C₀-C₁)-OR²⁶, en donde R²⁶ es H;

ii) CO_2R^{27} , en donde R^{27} es H.

En otra realización, se abarcan compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste en

- 1 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico
- 2 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-3-fenil-propiónico
- 5 3 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 4 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-3-fenil-propiónico
- 5 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,3-dimetil-butírico
- 6 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico
- 7 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-fenil-butírico
- 10 8 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 9 Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 11 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 12 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 15 13 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 14 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-4-metilsulfanil-butírico
- 15 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 16 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 20 17 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 18 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 19 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico
- 20 Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 21 Ácido (S)-3-ciclopropil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 22 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 23 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 24 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 25 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico

- 26 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5,5-trifluoro-pentanoico
- 27 Ácido 5,5,5-trifluoro-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 28 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico
- 5 29 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 30 Ácido 3-(4-etil-fenil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 31 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico
- 32 Ácido (S)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 33 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 34 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico
- 35 Ácido 4-metil-1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 15 36 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-metil-ciclohexil)-propiónico
- 37 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 38 Ácido 1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 20 39 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 40 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 41 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 42 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico
- 25 43 Ácido 3-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico
- 44 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 45 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 46 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 47 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5-dimetil-hexanoico
- 30 48 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 49 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-pirazol-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 50 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico

- 51 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 52 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 53 Ácido (3R,4S)-4-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 54 Ácido (3R,4S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-hexanoico
- 55 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 56 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 57 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 58 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 59 Ácido 4-etil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 60 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 61 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 15 62 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 63 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 64 Ácido (1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 65 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 66 Ácido (1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 20 67 Ácido (2R,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 68 Ácido (2S,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 25 69 Ácido (R)-6-metil-4-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 70 Ácido (R)-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 71 Ácido (4R,5S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-heptanoico
- 30 72 Ácido (4R,5S)-5-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 73 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 74 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico

- 75 Ácido (3S,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 76 Ácido (3R,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 5 77 Ácido (3R,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 78 Ácido (3S,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 10 79 Ácido (3S,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 80 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 81 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 82 Ácido (S)-2-[[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 83 Ácido (S)-2-[[1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 15 84 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 85 Ácido (2S,3S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 86 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 87 Ácido (S)-4-metil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 20 88 Ácido (S)-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 89 Ácido (S)-3-fenil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 90 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 91 Ácido (S)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 25 92 Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 93 Ácido (S)-2-[[1-(2-etil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 94 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 95 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 96 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 30 97 Ácido (S)-3-[[1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 98 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 99 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico

- 100 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico
- 101 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 102 Ácido (S)-5-metil-3-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 103 Ácido (S)-4-fenil-3-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 104 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 105 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-isoxazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 106 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 10 107 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 108 Ácido (S)-2-[[1-(1-ciclohexil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 109 Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 110 Ácido (S)-2-[[1-(1-ciclopentil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 111 Ácido (S)-2-[[1-(1-cicloheptil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 15 112 Ácido (S)-2-[[1-(1-ciclohexil-2-ciclopentilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 113 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-butil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 114 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 115 Ácido (S)-4-metil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-p-tolil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 116 Ácido (S)-2-[[2-bencil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 20 117 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 118 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 119 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 120 Ácido (S)-2-[[2-ciclohexilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 121 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 25 122 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-butírico
- 123 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metilsulfanil-butírico
- 124 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico
- 125 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 126 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4,4-dimetil-pentanoico

- 127 Ácido (S)-2-[(1-isobutil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 128 Ácido (S)-2-[(2-ciclopentilmetil-1-isobutil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 129 Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 130 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 5 131 Ácido (S)-2-[[2-furan-3-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 132 Ácido (S)-4-metil-2-[(1-fenil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
- 133 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclohexilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 134 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[(2-ciclohexilmetil-1-isobutil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-propiónico
- 135 Ácido (S)-2-[[2-ciclohexilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 10 136 Ácido (S)-4-metil-2-[(1-fenil-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico
- 137 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-butil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 138 Ácido (S)-2-[(1-ciclohexil-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 139 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 140 Ácido (S)-2-[(1-sec-Butil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-3-ciclohexil-propiónico
- 15 141 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclohexilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 142 Ácido (S)-2-[(1-sec-Butil-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 143 Ácido (S)-2-[[2-bencil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 144 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 20 145 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-butil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 146 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 147 Ácido (S)-2-[(1-sec-Butil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 148 Ácido (S)-2-[(2-bencil-1-ciclohexil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 149 Ácido (S)-2-[(1-sec-Butil-2-ciclopentilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 25 150 Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 151 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 152 Ácido (S)-2-[(1-ciclohexil-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 153 Ácido (2S,3R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico

- 154 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 155 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 156 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 157 Ácido (S)-3-[[2-bencil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 5 158 Ácido (S)-3-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 159 Ácido (S)-3-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 160 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 161 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 162 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 10 163 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-6-metil-heptanoico
- 164 Ácido (S)-2-[[1-(1-isopropil-2-metil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 165 Ácido (S)-2-[[1-(2-cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 166 Ácido (S)-2-[[1-(1,3-dimetil-butil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 15 399 {(S)-3-Metil-1-[[1H-tetrazol-5-ilmetil]-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 400 {(S)-3-Metil-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 20 401 [(S)-3-Metil-1-(2-sulfamoil-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 402 [(S)-1-(2-Metanosulfonilamino-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 403 [(S)-1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 25 404 [(S)-1-(2-Ciano-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 405 {(S)-3-Metil-1-[metil-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 30 406 {(S)-3-Metil-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 408 Ácido ((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoilamino)acético
- 409 Ácido (S)-1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-pirrolidino-2-carboxílico

- 410 Ácido (R)-1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-pirrolidino-2-carboxílico
- 411 Ácido 1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-azetidino-3-carboxílico
- 5 412 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 413 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 10 414 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 415 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 416 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 417 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 15 418 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 419 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 420 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 421 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 422 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 20 423 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 424 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 425 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 426 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 427 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 428 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 429 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 430 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 431 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 432 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 30 433 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 434 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 435 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico

- 436 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 437 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 438 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 439 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 440 Ácido (R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 441 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 442 Ácido 3-ciclo-pentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 443 Ácido 3-ciclo-pentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 444 Ácido (S)-3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 445 Ácido (R)-3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 15 446 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 447 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 448 Ácido (S)-3-ciclo-heptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 449 Ácido (R)-3-ciclo-heptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 450 Ácido 3-ciclo-heptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 451 Ácido 3-ciclo-heptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 452 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 453 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 454 Ácido (S)-4-ciclo-hexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 455 Ácido (R)-4-ciclo-hexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 30 456 Ácido 4-ciclo-hexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 457 Ácido 4-ciclo-hexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 458 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 459 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico

- 460 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 461 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 462 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 5 463 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 464 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 465 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 466 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 10 467 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 468 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 469 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 472 [(S)-3-Metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 15 473 [(S)-1-(N-Hidroxycarbamimidoilmetil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 483 [(S)-3-Metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 20 484 [(S)-3-Metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 485 Ácido ((S)-3-metil-1-metilsulfamoilmetil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- El número indica el número de ejemplo del compuesto respectivo.
- 25 En otra realización, se abarcan compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste en
- 1 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico
- 3 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 6 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico
- 8 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 30 9 Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 11 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 12 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico

- 13 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 14 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-4-metilsulfanil-butírico
- 15 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 16 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 17 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 18 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 21 Ácido (S)-3-ciclopropil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 22 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 23 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 24 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 25 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico
- 26 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5,5-trifluoro-pentanoico
- 15 27 Ácido 5,5,5-trifluoro-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 29 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 33 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 34 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico
- 35 Ácido 4-metil-1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 36 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-metil-ciclohexil)-propiónico
- 25 37 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 38 Ácido 1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 39 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 30 40 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 41 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 42 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico

- 44 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 45 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 46 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 47 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5-dimetil-hexanoico
- 5 48 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 50 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 51 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 52 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 10 53 Ácido (3R,4S)-4-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 54 Ácido (3R,4S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-hexanoico
- 55 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 56 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 15 57 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 58 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 59 Ácido 4-etil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 60 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 20 61 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 62 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 63 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 64 Ácido (1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 65 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 25 66 Ácido (1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 67 Ácido (2R,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 30 68 Ácido (2S,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 69 Ácido (R)-6-metil-4-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 35 70 Ácido (R)-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico

- 71 Ácido (4R,5S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-heptanoico
- 5 72 Ácido (4R,5S)-5-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 73 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 10 74 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 75 Ácido (3S,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 15 76 Ácido (3R,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 77 Ácido (3R,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 20 78 Ácido (3S,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 79 Ácido (3S,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 80 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 25 81 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 84 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 85 Ácido (2S,3S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 86 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 30 87 Ácido (S)-4-metil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 88 Ácido (S)-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 90 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 91 Ácido (S)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 35 92 Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 93 Ácido (S)-2-[[1-(2-etil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 94 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 95 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 96 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 40 98 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico

- 99 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 101 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 102 Ácido (S)-5-metil-3-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 103 Ácido (S)-4-fenil-3-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 104 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 105 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-isoxazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 10 106 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 107 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 108 Ácido (S)-2-[[1-(1-ciclohexil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 15 109 Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 110 Ácido (S)-2-[[1-(1-ciclopentil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 111 Ácido (S)-2-[[1-(1-cicloheptil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico
- 114 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 20 117 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 118 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 121 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 122 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-butírico
- 123 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metilsulfanil-butírico
- 25 125 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 126 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4,4-dimetil-pentanoico
- 129 Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 130 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 131 Ácido (S)-2-[[2-furan-3-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 30 139 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 146 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 150 Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 151 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 35 153 Ácido (2S,3R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico

- 154 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 155 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 156 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 158 Ácido (S)-3-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 5 160 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 161 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 162 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 163 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-6-metil-heptanoico
- 10 399 {(S)-3-Metil-1-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 400 {(S)-3-Metil-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 401 [(S)-3-Metil-1-(2-sulfamoil-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 15 402 [(S)-1-(2-Metanosulfonilamino-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 403 [(S)-1-(Cianometil-carbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 20 404 [(S)-1-(2-Ciano-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 405 {(S)-3-Metil-1-[metil-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 406 {(S)-3-Metil-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 25 408 Ácido ((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoilamino)acético
- 409 Ácido (S)-1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-pirrolidino-2-carboxílico
- 30 410 Ácido (R)-1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-pirrolidino-2-carboxílico
- 411 Ácido 1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-azetidino-3-carboxílico
- 412 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 35 413 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico

- 414 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 415 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 5 416 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 417 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 418 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 419 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 420 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 10 421 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 422 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 423 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 424 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 425 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 15 426 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 427 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 428 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 429 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 430 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 20 431 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 432 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 433 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 434 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 435 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 25 436 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 437 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 438 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 439 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 440 Ácido (R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico

- 441 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 442 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 443 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 5 448 Ácido (S)-3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 449 Ácido (R)-3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 450 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 451 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 452 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 453 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 454 Ácido (S)-4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 455 Ácido (R)-4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 15 456 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 457 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 458 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 20 459 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 460 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 461 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 462 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 463 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 464 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 465 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 466 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 30 467 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 468 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 469 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico

- 472 [(S)-3-metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 473 [(S)-1-(N-hidroxicarbamimidometil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 5 483 [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 484 [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
- 10 485 Ácido ((S)-3-metil-1-metilsulfamoiometil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
- El número indica el número de ejemplo del compuesto respectivo.
- En otra realización, se abarcan compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste en
- 1 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico
- 15 3 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 6 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico
- 8 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 9 Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 11 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 12 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 13 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 14 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-4-metilsulfanil-butírico
- 15 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 16 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 17 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 18 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 21 Ácido (S)-3-ciclopropil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 30 22 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 23 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 24 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico

- 25 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico
- 26 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5,5-trifluoro-pentanoico
- 27 Ácido 5,5,5-trifluoro-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 5 29 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 33 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 34 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico
- 10 35 Ácido 4-metil-1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 36 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-metil-ciclohexil)-propiónico
- 37 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 15 38 Ácido 1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 39 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 40 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 41 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 42 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico
- 44 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 45 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 46 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 25 47 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5-dimetil-hexanoico
- 48 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 50 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 51 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 52 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 30 53 Ácido (3R,4S)-4-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 54 Ácido (3R,4S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-hexanoico
- 55 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico

- 56 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 57 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 58 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 5 59 Ácido 4-etil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 60 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 61 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 62 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 10 63 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 64 Ácido (1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 65 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 66 Ácido (1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 15 67 Ácido (2R,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 68 Ácido (2S,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 69 Ácido (R)-6-metil-4-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 20 70 Ácido (R)-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 71 Ácido (4R,5S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-heptanoico
- 72 Ácido (4R,5S)-5-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 25 73 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 74 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 30 75 Ácido (3S,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 76 Ácido (3R,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 77 Ácido (3R,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 35 78 Ácido (3S,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico

- 79 Ácido (3S,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 80 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 81 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 5 84 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 85 Ácido (2S,3S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 86 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 87 Ácido (S)-4-metil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 10 88 Ácido (S)-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 90 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 91 Ácido (S)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 92 Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 15 93 Ácido (S)-2-[[1-(2-etil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 94 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 95 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 96 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 98 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 20 99 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 101 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 102 Ácido (S)-5-metil-3-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 104 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 25 106 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 107 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 108 Ácido (S)-2-[[1-ciclohexil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 109 Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 30 110 Ácido (S)-2-[[1-ciclopentil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 111 Ácido (S)-2-[[1-cicloheptil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico

- 114 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 117 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 118 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 121 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 5 123 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metilsulfanil-butírico
- 125 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 130 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 131 Ácido (S)-2-[[2-furan-3-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 139 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 10 146 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 151 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 153 Ácido (2S,3R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 154 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 15 155 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 158 Ácido (S)-3-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 160 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 161 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 162 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 20 163 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-6-metil-heptanoico
- 412 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 413 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 25 414 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 415 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 416 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 30 417 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 418 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico

- 419 Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 420 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 421 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 422 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 423 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 424 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 425 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 426 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 427 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 10 428 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 429 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 430 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 431 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 432 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 15 433 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 434 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 435 Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 436 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 437 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 20 438 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 439 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 440 Ácido (R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 441 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 25 442 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 443 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 448 Ácido (S)-3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 449 Ácido (R)-3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico

- 450 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 451 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 5 452 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 453 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 454 Ácido (S)-4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 455 Ácido (R)-4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 10 456 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 457 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 458 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 459 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 15 460 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 461 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 462 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 463 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 464 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 465 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 466 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 467 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 25 468 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 469 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico.
- El número indica el número de ejemplo del compuesto respectivo.
- En otra realización, se abarcan compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste en
- 30 1 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico
- 6 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico
- 11 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 12 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico

- 15 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 16 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 18 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 21 Ácido (S)-3-ciclopropil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 5 22 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 23 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 24 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 25 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico
- 10 26 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5,5-trifluoro-pentanoico
- 27 Ácido 5,5,5-trifluoro-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 29 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 15 33 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 34 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico
- 35 Ácido 4-metil-1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 20 36 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-metil-ciclohexil)-propiónico
- 38 Ácido 1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 39 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 40 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 25 44 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 45 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 46 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 47 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5-dimetil-hexanoico
- 30 48 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 51 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 52 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico

- 53 Ácido (3R,4S)-4-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 54 Ácido (3R,4S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-hexanoico
- 55 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 56 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 57 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 58 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 59 Ácido 4-etil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 10 60 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 61 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 62 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 63 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 15 64 Ácido (1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 66 Ácido (1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 67 Ácido (2R,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 20 68 Ácido (2S,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 70 Ácido (R)-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 71 Ácido (4R,5S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-heptanoico
- 25 72 Ácido (4R,5S)-5-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 73 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 74 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 30 75 Ácido (3S,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 76 Ácido (3R,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 35 77 Ácido (3R,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico

- 78 Ácido (3S,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 79 Ácido (3S,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 5 91 Ácido (S)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 92 Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 94 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 95 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 10 101 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 107 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 114 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 121 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 123 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metilsulfanil-butírico
- 15 125 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 130 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 139 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 146 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 153 Ácido (2S,3R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 20 155 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 161 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 162 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 163 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-6-metil-heptanoico
- 25 412 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 413 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 414 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 30 415 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 420 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico

- 421 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 422 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 423 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 424 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 5 425 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 426 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 427 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 436 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 437 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 10 438 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 439 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 440 Ácido (R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 441 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 15 442 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 443 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 448 Ácido (S)-3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 449 Ácido (R)-3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 450 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 451 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 452 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 25 453 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 454 Ácido (S)-4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 455 Ácido (R)-4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 456 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 30 457 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 458 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico

459 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico

460 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico

461 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico

5 462 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico

463 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico

464 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico

465 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico

10 466 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico

467 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico

468 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico

469 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico.

El número indica el número de ejemplo del compuesto respectivo.

15 Usos

La presente invención proporciona moduladores de APJ nuevos y potentes. La eficacia de los compuestos de la fórmula I se puede demostrar en la prueba farmacológica descrita posteriormente y en otras pruebas que son conocidas para un experto en la técnica.

20 Los moduladores de APJ selectivos son útiles para sustituir o complementar a las apelinas en sus acciones fisiológicas y actúan en muchos tejidos mediados por la interacción específica con el receptor APJ. Entre los diferentes usos para tal modulación del receptor APJ, cuatro áreas principales de usos interesantes incluyen efectos cardíacos y cardiovasculares directos sobre una disfunción metabólica, diabetes y complicaciones relacionadas, efectos sobre la homeostasis de los fluidos corporales y efectos sobre la vasculatura y la formación vascular

25 En primer lugar, los moduladores de APJ selectivos son útiles para prevenir y tratar enfermedades cardiovasculares. Estas incluyen cardiopatía coronaria, apoplejía e insuficiencia cardíaca. La propia insuficiencia cardíaca comprende un conjunto de síndromes clínicos tales como insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda incluyendo disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, remodelación miocárdica incluyendo remodelación miocárdica después de infarto o después de cirugía cardíaca, y enfermedades cardíacas valvulares.

30 Una segunda área principal incluye disfunción metabólica, diabetes y complicaciones relacionadas. Esta área incluye enfermedades con síndrome metabólico, resistencia a insulina, diabetes mellitus y complicaciones diabéticas tardías. Las complicaciones diabéticas tardías comprenden todos los daños en órganos extremos de origen micro- o macrovascular, tales como macro- y microvasculopatías diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatías diabéticas y neuropatía cardíaca autónoma.

35 La tercera área principal de usos incluye enfermedades con homeostasis de fluidos corporales perturbada por efectos dependientes e independientes del SNC, tales como insuficiencia renal aguda o crónica o hipertensión. La propia hipertensión comprende un conjunto de síndromes tales como hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica.

40 Una cuarta área principal de uso contiene enfermedades con patología vascular, p. ej. con incremento de la permeabilidad vascular y vasos sanguíneos no funcionales. Los moduladores de APJ son útiles para tratar hipertrofia vascular, remodelación vascular incluyendo rigidez vascular, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial

periférica (PAOD), reestenosis, trombosis y trastornos de la permeabilidad vascular, daño por isquemia y/o reperfusión incluyendo daño por isquemia y/o reperfusión del corazón, el riñón y la retina

5 Además de estas cuatro áreas principales de usos, los moduladores de APJ pueden ser útiles en enfermedades pulmonares, hepáticas, renales y retinales, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, síndrome de fatiga respiratoria del adulto (ARDS), cirrosis hepática y degeneración macular.

10 Se entiende que el tratamiento de enfermedades significa tanto la terapia de cambios o disfunciones patológicos existentes del organismo o de síntomas existentes con el objetivo de la mitigación, el alivio o la cura, como la profilaxis o la prevención de cambios o disfunciones patológicos del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son sensibles a los mismos y tienen necesidad de tal profilaxis o prevención, con el objeto de una prevención o supresión de su presencia o de una atenuación en caso de su presencia. Por ejemplo, en pacientes que debido a sus antecedentes son sensibles al infarto de miocardio, por medio del tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, se puede prevenir la presencia o la reaparición de un infarto de miocardio o se pueden disminuir su extensión y secuelas, o en pacientes que son sensibles a ataques de asma, por medio del tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, tales ataques se pueden prevenir o su gravedad se puede disminuir. El tratamiento de enfermedades se puede presentar tanto en casos agudos como en casos crónicos.

Combinación con otros principios activos farmacológicos

20 Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables también se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos, especialmente los aprobados para el tratamiento en las principales áreas de uso nombradas. En tal uso combinado, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables y uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica o en dos o más composiciones farmacéuticas para la administración separada, simultánea o secuencial.

25 Se pueden combinar con un compuesto de la fórmula I de la invención, especialmente para la mejora sinérgica en la acción. La combinación de ingredientes activos se puede administrar bien mediante la administración separada de los ingredientes activos al paciente o bien en forma de productos combinados en los que está presente una pluralidad de ingredientes activos en una preparación farmacéutica. Cuando los ingredientes activos se administran mediante la administración separada de los ingredientes activos, esto se puede hacer simultáneamente o sucesivamente. La mayoría de los ingredientes activos mencionados posteriormente en la presente se divulgan en the USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2006 o Rote Liste 2011.

30 Una materia de la presente invención también es dicho uso combinado de uno cualquiera o más de los compuestos de la fórmula I divulgados en la presente y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, con uno cualquiera o más, por ejemplo uno o dos, de los otros compuestos farmacéuticos activos mencionados.

35 Ejemplos de una combinación de compuestos de la fórmula I con compuestos cardiovascularmente activos incluyen todos los antagonistas de aldosterona, acaréticos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes del receptor de angiotensina, betabloqueantes, digoxina, donantes de óxido nítrico, nitratos, hidralacinas, ionótrofos, antagonistas del receptor de vasopresina, activadores de guanilato ciclasa solubles, estatinas, antiarrítmicos, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa incluyendo inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), e inhibidores de renina. Ejemplos son además todos los antihipertensivos o nefroprotectores aprobados, p. ej. como los mencionados en the Rote Liste 2011, y todos los diuréticos que se mencionan en the Rote Liste 2011, capítulo 36;

40 Ejemplos de tales otros compuestos farmacéuticos activos en el área de la disfunción metabólica y la diabetes son todos los compuestos farmacéuticos activos aprobados para tratar tales enfermedades. Entre ellos están la insulina y derivados de insulina, por ejemplo Lantus[®] Levemir[®] (insulina detemir), Humalog^(R) (insulina lispro), insulina degludec, insulina aspart, insulina lispro polietilenglicósida (PEGilada) como la descrita en el documento WO2009152128, Humulin^(R), VIAject[™], SuliXen^(R), VIAject[™] o las que se describen en el documento WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), insulinas inhalables, por ejemplo Exubera[®], Nasulin[™], o insulinas orales, por ejemplo IN-105 (Nobex) u Oral-lyn[™] (Generex Biotechnology), o insulina Technosphere^(R) (MannKind) o insulina oral Cobalamin[™] u ORMD-0801 o insulinas o precursores de insulina como los descritos en los documentos WO2007128815, WO2007128817, WO2008034881, WO2008049711, WO2008145721, WO2009034117, WO2009060071, WO2009133099 o insulinas que se pueden administrar transdérmicamente; adicionalmente también se incluyen los derivados de insulina que están ligados a albúmina por un conector bifuncional, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009121884; además, son útiles una combinación de los compuestos de la fórmula I con derivados de GLP-1 y agonistas de GLP-1.

50 Ejemplos son exenatida o formulaciones específicas de la misma como las descritas, por ejemplo, en los documentos WO2008061355, WO2009080024, WO2009080032, liraglutida, taspoglutida (R-1583), albiglutida, lixisenatida o los que se han divulgado en los documentos WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 de Novo Nordisk A/S, en el documento WO 01/04156 de Zealand o en el documento WO 00/34331

de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), GLP-1 inhalable (MKC-253 de MannKind), AVE-0010, BIM-51077 (R-1583, ITM-077), PC-DAC:exendina-4 (un análogo de exendina-4 que está ligado covalentemente a albúmina humana recombinante), exendina biotinilada (documento WO2009107900), una formulación específica de exendina-4 como la descrita en el documento US2009238879, CVX-73, CVX-98 y CVX-96 (análogos de GLP-1 que están ligados covalentemente a un anticuerpo monoclonal que tiene sitios de ligación específicos para el péptido GLP-1), CNTO-736 (un análogo de GLP-1 que está ligado a un dominio que incluye la porción Fc de un anticuerpo), PGC-GLP-1 (GLP-1 ligado a un nanoportador), agonistas o moduladores, como los descritos, por ejemplo, en D. Chen y cols., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943, los que se describen en los documentos WO2006124529, WO2007124461, WO2008062457, WO2008082274, WO2008101017, WO2008081418, WO2008112939, WO2008112941, WO2008113601, WO2008116294, WO2008116648, WO2008119238, WO2008148839, US2008299096, WO2008152403, WO2009030738, WO2009030771, WO2009030774, WO2009035540, WO2009058734, WO2009111700, WO2009125424, WO2009129696, WO2009149148, péptidos, por ejemplo obinepitida (TM-30338), análogos de GLP-1 oralmente activos (p. ej. NN9924 de Novo Nordisk), agonistas del receptor de amilina, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007104789, WO2009034119, análogos del GLP-1 humano, como los descritos en los documentos WO2007120899, WO2008022015, WO2008056726, péptidos pegilados quiméricos que contienen residuos tanto de GLP-1 como de glucagón, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008101017, WO2009155257, WO2009155258, derivados de GLP-1 glicosilados como los descritos en el documento WO2009153960, e ingredientes hipoglucémicos oralmente activos.

Los antidiabéticos incluyen adicionalmente anticuerpos poli- o monoclonales dirigidos, por ejemplo, contra interleucina 1 β (IL-1 β), por ejemplo XOMA-052. Los antidiabéticos incluyen adicionalmente péptidos que se pueden ligar al receptor del péptido proislotes humano (HIP), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009049222. Los antidiabéticos también incluyen agonistas del receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2006121860. Los antidiabéticos también incluyen el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), y también compuestos análogos, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008021560, WO2010016935, WO2010016936, WO2010016938, WO2010016940, WO2010016944. Adicionalmente, se incluyen análogos y derivados de polipéptido pancreáticos humano, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009007714. Los antidiabéticos incluyen adicionalmente células porcinas productoras de insulina encapsuladas, por ejemplo DiabeCell(R). Los antidiabéticos también incluyen análogos y derivados de factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009149171, WO2010006214.

La combinación de los compuestos de la fórmula I con antidiabéticos también incluye ingredientes hipoglucémicos oralmente activos, preferiblemente incluye sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, moduladores de PPAR y RXR, inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), sensibilizadores insulínicos, inhibidores de glucosidasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de glucocinasa, inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4), inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), agonistas de GLP-1 oralmente activos.

La combinación de los compuestos de la fórmula I con abridores de canales de potasio es útil, por ejemplo pinacidilo, cromakalim, diazóxido, sal de diazoxidocolina, o los que se describen en R. D. Carr y cols., Diabetes 52, 2003, 2513-2518, en J. B. Hansen y cols., Current Medicinal Chemistry 11, 2004, 1595-1615, en T. M. Tagmose y cols., J. Med. Chem. 47, 2004, 3202-3211 o en M. J. Coghlan y cols., J. Med. Chem. 44, 2001, 1627-1653, o los que se han divulgado en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, e ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β ,

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con insulina.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un sensibilizador insulínico, por ejemplo PN-2034 o ISIS-113715.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo sulfonilureas, por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glibezida, gliclazida o glimepirida, o las formulaciones que se describen, por ejemplo, en el documento EP2103302.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un comprimido que comprende tanto glimepirida, que se libera rápidamente, como metformina, que se libera a lo largo de un período más largo (como se describe, por ejemplo, en los documentos US2007264331, WO2008050987, WO2008062273).

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una biguanida, por ejemplo metformina o una de sus sales.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una guanidina, por ejemplo bencilguanidina o una de sus sales, o las guanidinas que se describen en el documento WO2009087395.

5 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una meglitinida, por ejemplo repaglinida, nateglinida o mitiglinida.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra con una combinación de mitiglinida con una glitazona, p. ej. hidrocloreto de pioglitazona.

10 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra con una combinación de mitiglinida con un inhibidor de α -glucosidasa.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con compuestos antidiabéticos, como los descritos en los documentos WO2007095462, WO2007101060, WO2007105650.

15 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con compuestos antihipoglucémicos, como los descritos en los documentos WO2007137008, WO2008020607.

20 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una tiazolidindiona, por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos divulgados en el documento WO 97/41097 por Dr. Reddy's Research Foundation, especialmente 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)-fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR γ , por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (rivoglitazona), DRL-17564, DRF-2593 (balaglitazona), INT-131, T-2384, o los que se describen en los documentos WO2005086904, WO2007060992, WO2007100027, WO2007103252, WO2007122970, WO2007138485, WO2008006319, WO2008006969, WO2008010238, WO2008017398, WO2008028188, WO2008066356, WO2008084303, WO2008089461-WO2008089464, WO2008093639, WO2008096769, WO2008096820, WO2008096829, WO2008194617, WO2008099944, WO2008108602, WO2008109334, WO2008110062, WO2008126731, WO2008126732, WO2008137105, WO2009005672, WO2009038681, WO2009046606, WO2009080821, WO2009083526, WO2009102226, WO2009128558, WO2009139340.

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Competact™, una combinación sólida de hidrocloreto de pioglitazona con hidrocloreto de metformina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Tandemact™, una combinación sólida de pioglitazona con glimepirida.

40 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de hidrocloreto de pioglitazona con un agonista de angiotensina II, por ejemplo TAK-536.

45 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR α o un agonista de PPAR α /PPAR δ mixto, por ejemplo GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674, CP-900691, BMS-687453, BMS-711939, o los que se describen en los documentos WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076, WO2007056771, WO2007087448, WO2007089667, WO2007089557, WO2007102515, WO2007103252, JP2007246474, WO2007118963, WO2007118964, WO2007126043, WO2008006043, WO2008006044, WO2008012470, WO2008035359, WO2008087365, WO2008087366, WO2008087367, WO2008117982, JP2009023975, WO2009033561, WO2009047240, WO2009072581, WO2009080248, WO2009080242, WO2009149819, WO2009149820, WO2009147121, WO2009153496, WO2010008299, WO2010014771.

55 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR α /y mixto, por ejemplo naveglitazar, aleglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, AVE 0897, CKD-501 (sulfato de lobeglitazona), MBX-213, KY-201, BMS-759509, o como los descritos en los documentos WO 00/64888, WO 00/64876, WO03/020269, WO2004024726, WO2007099553, US2007276041, WO2007085135, WO2007085136, WO2007141423, WO2008016175, WO2008053331, WO2008109697, WO2008109700, WO2008108735, WO2009026657, WO2009026658, WO2009149819, WO2009149820 o en J.P.Berger y cols., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

60 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR δ , por ejemplo GW-501516, o como los descritos en los documentos WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-WO2007039178, WO2007071766, WO2007101864, US2007244094, WO2007119887, WO2007141423, US2008004281, WO2008016175, WO2008066356, WO2008071311, WO2008084962, US2008176861, WO2009012650, US2009137671, WO2009080223, WO2009149819, WO2009149820, WO2010000353.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un pan-SPPARM (modulador de PPAR α , γ , δ selectivo), por ejemplo GFT-505, indeglitazar, o los que se describen en los documentos WO2008035359, WO2009072581.

5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con metaglidaseño o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas de PPAR y parciales.

10 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa, por ejemplo miglitol o acarbosa, o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2007114532, WO2007140230, US2007287674, US2008103201, WO2008065796, WO2008082017, US2009076129.

15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno fosforilasa, por ejemplo PSN-357 o FR-258900, o los que se describen en los documentos WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932, WO2008062739, WO2008099000, WO2008113760, WO2009016118, WO2009016119, WO2009030715, WO2009045830, WO2009045831, WO2009127723.

20 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la interacción del glucógeno fosforilasa hepática en la proteína PPP1 R3 (subunidad GL de proteína fosfatasa 1 (PP1) asociada a glucógeno), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009030715.

25 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón, por ejemplo A-770077 o NNC-25-2504 o como los descritos en los documentos WO2004100875, WO2005065680, WO2006086488, WO2007047177, WO2007106181, WO2007111864, WO2007120270, WO2007120284, WO2007123581, WO2007136577, WO2008042223, WO2008098244, WO2009057784, WO2009058662, WO2009058734, WO2009110520, WO2009120530, WO2009140342, WO2010019828.

30 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un compuesto antisentido, p. ej. ISIS-325568, que inhibe la producción del receptor de glucagón.

35 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con activadores de glucocinasa, por ejemplo LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50, o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847, WO2007061923, WO2007075847, WO2007089512, WO2007104034, WO2007117381, WO2007122482, WO2007125103, WO2007125105, US2007281942, WO2008005914, WO2008005964, WO2008043701, WO2008044777, WO2008047821, US2008096877, WO2008050117, WO2008050101, WO2008059625, US2008146625, WO2008078674, WO2008079787, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872, WO2008089892, WO2008091770, WO2008075073, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872, WO2008084873, WO2008089892, WO2008091770, WO2008091770, JP2008189659, WO2008104994, WO2008111473, WO2008116107, WO2008118718, WO2008120754, US2008280875, WO2008136428, WO2008136444, WO2008149382, WO2008154563, WO2008156174, WO2008156757, US2009030046, WO2009018065, WO2009023718, WO2009039944, WO2009042435, WO2009046784, WO2009046802, WO2009047798, WO2009063821, WO2009081782, WO2009082152, WO2009083553, WO2009091014, US2009181981, WO2009092432, WO2009099080, WO2009106203, WO2009106209, WO2009109270, WO2009125873, WO2009127544, WO2009127546, WO2009128481, WO2009133687, WO2009140624, WO2010013161, WO2010015849, WO2010018800.

50 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la gluconeogénesis, como los descritos, por ejemplo, en los documentos FR-225654, WO2008053446.

55 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa), por ejemplo MB-07729, CS-917 (MB-06322) o MB-07803, o los que se describen en los documentos WO2006023515, WO2006104030, WO2007014619, WO2007137962, WO2008019309, WO2008037628, WO2009012039, EP2058308, WO2009068467, WO2009068468.

60 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4), por ejemplo KST-48 (D.-O. Lee y cols.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).

65 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2004101528.

- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), por ejemplo vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), fosfato de sitagliptina, saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200 (melogliptina), GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 u otras de sus sales, S-40010, S-40755, PF-00734200, BI-1356, PHX-1149, DSP-7238, benzoato de alogliptina, linagliptina, melogliptina, carmegliptina, o los compuestos que se describen en los documentos WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005037828, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699, WO2006015700, WO2006018117, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006085685, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, US2006890898, US2006803357, US2006303661, WO2007015767 (LY-2463665), WO2007024993, WO2007029086, WO2007063928, WO2007070434, WO2007071738, WO2007071576, WO2007077508, WO2007087231, WO2007097931, WO2007099385, WO2007100374, WO2007112347, WO2007112669, WO2007113226, WO2007113634, WO2007115821, WO2007116092, WO2007259900, EP1852108, US2007270492, WO2007126745, WO2007136603, WO2007142253, WO2007148185, WO2008017670, US2008051452, WO2008027273, WO2008028662, WO2008029217, JP2008031064, JP2008063256, WO2008033851, WO2008040974, WO2008040995, WO2008060488, WO2008064107, WO2008066070, WO2008077597, JP2008156318, WO2008087560, WO2008089636, WO2008093960, WO2008096841, WO2008101953, WO2008118848, WO2008119005, WO2008119208, WO2008120813, WO2008121506, WO2008130151, WO2008131149, WO2009003681, WO2009014676, WO2009025784, WO2009027276, WO2009037719, WO2009068531, WO2009070314, WO2009065298, WO2009082134, WO2009082881, WO2009084497, WO2009093269, WO2009099171, WO2009099172, WO2009111239, WO2009113423, WO2009116067, US2009247532, WO2010000469, WO2010015664.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Janumet™, una combinación sólida de fosfato de sitagliptina con hidroclicloruro de metformina.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Eucreas^(R), una combinación sólida de vildagliptina con hidroclicloruro de metformina.
- En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de benzoato de alogliptina con pioglitazona.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de una sal de sitagliptina con hidroclicloruro de metformina.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación de un inhibidor de DPP-IV con ácidos grasos ω-3 o ésteres de ácidos grasos ω-3, como la descrita, por ejemplo, en el documento WO2007128801.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación de un inhibidor de DPP-IV con hidroclicloruro de metformina, como la descrita, por ejemplo, en el documento WO2009121945.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación de un inhibidor de DPP-IV con un agonista de GPR-119, como la descrita, por ejemplo, en el documento WO2009123992.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación de un inhibidor de DPP-IV con miglitol, como la descrita, por ejemplo, en el documento WO2009139362.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de una sal de sitagliptina con hidroclicloruro de metformina.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de benzoato de alogliptina con hidroclicloruro de pioglitazona.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sustancia que intensifica la secreción de insulina, por ejemplo KCP-265 (WO2003097064), o las que se describen en los documentos WO2007026761, WO2008045484, US2008194617, WO2009109259, WO2009109341.
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor insulínico dependiente de glucosa (GDIR), por ejemplo APD-668.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de citrato de ATP liasa, por ejemplo SB-204990.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa dependiente del sodio 1 y/o 2 (SGLT1, SGLT2), por ejemplo KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226, SGL-5083, SGL-5085, SGL-5094, ISIS-388626, sergliflozina, dapagliflozina o etabonato de remogliflozina, canagliflozina, o como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895, WO2007080170, WO2007093610, WO2007126117, WO2007128480, WO2007129668, US2007275907, WO2007136116, WO2007143316, WO2007147478, WO2008001864, WO2008002824, WO2008013277, WO2008013280, WO2008013321, WO2008013322, WO2008016132, WO2008020011, JP2008031161, WO2008034859, WO2008042688, WO2008044762, WO2008046497, WO2008049923, WO2008055870, WO2008055940, WO2008069327, WO2008070609, WO2008071288, WO2008072726, WO2008083200, WO2008090209, WO2008090210, WO2008101586, WO2008101939, WO2008116179, WO2008116195, US2008242596, US2008287529, WO2009026537, WO2009049731, WO2009076550, WO2009084531, WO2009096503, WO2009100936, WO2009121939, WO2009124638, WO2009128421, WO2009135673, WO2010009197, WO2010018435, WO2010018438, WO2011023755 o en A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de un inhibidor de SGLT con un inhibidor de DPP-IV, como la descrita en el documento WO2009091082.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un estimulador del transporte de glucosa, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008136392, WO2008136393.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 β -HSD1), por ejemplo BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739, INCB-20817, DIO-92 ((-)-cetoconazol) o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005063247, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138508, WO2006138695, WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007029021, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810, WO2007057768, WO2007058346, WO2007061661, WO2007068330, WO2007070506, WO2007087150, WO2007092435, WO2007089683, WO2007101270, WO2007105753, WO2007107470, WO2007107550, WO2007111921, US2007207985, US2007208001, WO2007115935, WO2007118185, WO2007122411, WO2007124329, WO2007124337, WO2007124254, WO2007127688, WO2007127693, WO2007127704, WO2007127726, WO2007127763, WO2007127765, WO2007127901, US2007270424, JP2007291075, WO2007130898, WO2007135427, WO2007139992, WO2007144394, WO2007145834, WO2007145835, WO2007146761, WO2008000950, WO2008000951, WO2008003611, WO2008005910, WO2008006702, WO2008006703, WO2008011453, WO2008012532, WO2008024497, WO2008024892, WO2008032164, WO2008034032, WO2008043544, WO2008044656, WO2008046758, WO2008052638, WO2008053194, WO2008071169, WO2008074384, WO2008076336, WO2008076862, WO2008078725, WO2008087654, WO2008088540, WO2008099145, WO2008101885, WO2008101886, WO2008101907, WO2008101914, WO2008106128, WO2008110196, WO2008119017, WO2008120655, WO2008127924, WO2008130951, WO2008134221, WO2008142859, WO2008142986, WO2008157752, WO2009001817, WO2009010416, WO2009017664, WO2009020140, WO2009023180, WO2009023181, WO2009023664, WO2009026422, WO2009038064, WO2009045753, WO2009056881, WO2009059666, WO2009061498, WO2009063061, WO2009070497, WO2009074789, WO2009075835, WO2009088997, WO2009090239, WO2009094169, WO2009098501, WO2009100872, WO2009102428, WO2009102460, WO2009102761, WO2009106817, WO2009108332, WO2009112691, WO2009112845, WO2009114173, WO2009117109, US2009264401, WO2009118473, WO2009131669, WO2009132986, WO2009134384, WO2009134387, WO2009134392, WO2009134400, WO2009135581, WO2009138386, WO2010006940, WO2010010157, WO2010010174, WO2010011917.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1 B (PTP-1 B), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, WO2005116003, WO2006007959, DE 10 2004 060542.4, WO2007009911, WO2007028145, WO2007067612-615, WO2007081755, WO2007115058, US2008004325, WO2008033455, WO2008033931, WO2008033932, WO2008033934, WO2008089581, WO2008148744, WO2009032321, WO2009109999, WO2009109998.

65

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con estimuladores de tirosina cinasa B (Trk-B), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2010014613.

5 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas $\beta 3$ (también llamados agonistas de adrenorreceptores $\beta 3$), como los descritos, por ejemplo, en *Physiol. Behav.* 15 sep. 2004; 82(2-3):489-96, *J Clin Invest* (1998) 101: 2387-93, *Curr. Pharma. Des.* sep. 2001; 7(14):1433-49., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* volumen 14, número 13, 5 julio 2004, páginas 3525-3529 (BMS-201620).

10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR109A (agonistas del receptor HM74A; agonistas de NAR (agonistas del receptor de ácido nicotínico)), por ejemplo ácido nicotínico o niacina de liberación prolongada junto con MK-0524A (laropiprant) o MK-0524, o los compuestos que se describen en los documentos WO2004041274, WO2006045565, WO2006045564,
 15 WO2006069242, WO2006085108, WO2006085112, WO2006085113, WO2006124490, WO2006113150, WO2007002557, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532, WO2007092364, WO2007120575, WO2007134986, WO2007150025, WO2007150026, WO2008016968, WO2008051403, WO2008086949, WO2008091338, WO2008097535, WO2008099448, US2008234277, WO2008127591.

20 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de niacina con simvastatina.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ácido nicotínico o "niacina de liberación prolongada" junto con MK-0524A (laropiprant).

25 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ácido nicotínico o "niacina de liberación prolongada" junto con MK-0524A (laropiprant) y con simvastatina.

30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ácido nicotínico u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor de prostaglandina DP, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008039882.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de niacina con meloxicam, como la descrita, por ejemplo, en el documento WO2009149056.

35 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR116, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2006067531, WO2006067532.

40 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR40, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007013689, WO2007033002, WO2007106469, US2007265332, WO2007123225, WO2007131619, WO2007131620, WO2007131621, US2007265332, WO2007131622, WO2007136572, WO2008001931, WO2008030520, WO2008030618, WO2008054674, WO2008054675, WO2008066097, US2008176912, WO2008130514, WO2009038204, WO2009039942, WO2009039943, WO2009048527, WO2009054479, WO2009058237, WO2009111056, WO2010012650.

45 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119 (receptor insulínico dependiente de glucosa acoplado a proteína G), por ejemplo PSN-119-1, PSN-821, PSN-119-2, MBX-2982 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2004065380, WO2005061489 (PSN-632408), WO2006083491, WO2007003960-62 y WO2007003964, WO2007035355, WO2007116229, WO2007116230, WO2008005569, WO2008005576, WO2008008887, WO2008008895, WO2008025798,
 50 WO2008025799, WO2008025800, WO2008070692, WO2008076243, WO200807692, WO2008081204, WO2008081205, WO2008081206, WO2008081207, WO2008081208, WO2008083238, WO2008085316, WO2008109702, WO2008130581, WO2008130584, WO2008130615, WO2008137435, WO2008137436, WO2009012275, WO2009012277, WO2009014910, WO2009034388, WO2009038974, WO2009050522, WO2009050523, WO2009055331, WO2009105715, WO2009105717, WO2009105722, WO2009106561, WO2009106565, WO2009117421, WO2009125434, WO2009126535, WO2009129036, US2009286812, WO2009143049, WO2009150144, WO2010001166, WO2010004343, WO2010004344, WO2010004345, WO2010004346, WO2010004347, WO2010004348, WO2010008739, WO2010006191, WO2010009183, WO2010009195, WO2010009207, WO2010009208, WO2010014593.

60 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR120, como los descritos, por ejemplo, en los documentos EP1688138, WO2008066131, WO2008066131, WO2008103500, WO2008103501, WO2008139879, WO2009038204, WO2009147990, WO2010008831.

65 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas de GPR105, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009000087, WO2009070873.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de GPR43, por ejemplo ESN-282.

5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de lipasa sensible a hormonas (HSL) y/o fosfolipasas, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321, WO2007042178, WO2007119837, WO2008122352, WO2008122357, WO2009009287.

10 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de lipasa endotelial, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007045393, WO2007110216, WO2011157827.

15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de fosfolipasa A2, por ejemplo darapladiib o A-002, o los que se describen en los documentos WO2008048866, WO2008048867, US2009062369.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con miricitrina, un inhibidor de lipasa (documento WO2007119827).

20 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa-3 β (GSK-3 β), como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2005222220, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117, WO2007073117, WO2007083978, WO2007120102, WO2007122634, WO2007125109, WO2007125110, US2007281949, WO2008002244, WO2008002245, 25 WO2008016123, WO2008023239, WO2008044700, WO2008056266, WO2008057940, WO2008077138, EP1939191, EP1939192, WO2008078196, WO2008094992, WO2008112642, WO2008112651, WO2008113469, WO2008121063, WO2008121064, EP-1992620, EP-1992621, EP1992624, EP-1992625, WO2008130312, WO2009007029, EP2020232, WO2009017452, WO2009035634, WO2009035684, WO2009038385, WO2009095787, WO2009095788, WO2009095789, WO2009095792, WO2009145814, US2009291982, 30 WO2009154697, WO2009156857, WO2009156859, WO2009156860, WO2009156861, WO2009156863, WO2009156864, WO2009156865, WO2010013168, WO2010014794.

35 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2004074288.

40 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de fosfoinosítido cinasa-3 (PI3K), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008027584, WO2008070150, WO2008125833, WO2008125835, WO2008125839, WO2009010530, WO2009026345, WO2009071888, WO2009071890, WO2009071895.

45 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de cinasa regulada por suero/glucocorticoides (SGK), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2006072354, WO2007093264, WO2008009335, WO2008086854, WO2008138448.

50 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador del receptor de glucocorticoides, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008057855, WO2008057856, WO2008057857, WO2008057859, WO2008057862, WO2008059867, WO2008059866, WO2008059865, WO2008070507, WO2008124665, WO2008124745, WO2008146871, WO2009015067, WO2009040288, WO2009069736, WO2009149139.

55 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador del receptor de mineralocorticoides (MR), por ejemplo drospirenona, o los que se describen en los documentos WO2008104306, WO2008119918.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de proteína cinasa C β (PKC β), por ejemplo ruboxistaurina, o los que se describen en los documentos WO2008096260, WO2008125945.

60 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de proteína cinasa D, por ejemplo doxazosina (WO2008088006).

65 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un activador/modulador de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007062568, WO2008006432, WO2008016278, WO2008016730, WO2008020607, WO2008083124, WO2008136642, WO2009019445, WO2009019446, WO2009019600, WO2009028891, WO2009065131, WO2009076631, WO2009079921, WO2009100130, WO2009124636, WO2009135580, WO2009152909.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ceramida cinasa, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007112914, WO2007149865.

5 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de cinasa que interactúa con MAPK 1 o 2 (MNK1 o 2), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007104053, WO2007115822, WO2008008547, WO2008075741.

10 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-κB cinasa" (inhibidores de IKK), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022057, WO2004022553, WO2005097129, WO2005113544, US2007244140, WO2008099072, WO2008099073, WO2008099073, WO2008099074, WO2008099075, WO2009056693, WO2009075277, WO2009089042, WO2009120801.

15 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la activación de NF-κB (NFKB), por ejemplo salsalato.

20 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de ASK-1 (cinasa reguladora de la señal apoptótica 1), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008016131, WO2009123986.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, L-659699, BMS-644950, NCX-6560, o los que se describen en los documentos US2007249583, WO2008083551, WO2009054682.

30 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador del receptor farnesoideo X (FXR), por ejemplo WAY-362450 o los que se describen en los documentos WO2003099821, WO2005056554, WO2007052843, WO2007070796, WO2007092751, JP2007230909, WO2007095174, WO2007140174, WO2007140183, WO2008000643, WO2008002573, WO2008025539, WO2008025540, JP2008214222, JP2008273847, WO2008157270, US2008299118, US2008300235, WO2009005998, WO2009012125, WO2009027264, WO2009062874, US2009131409, US2009137554, US2009163552, WO2009127321, EP2128158.

35 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un ligando del receptor hepático X (LXR), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007092965, WO2008041003, WO2008049047, WO2008065754, WO2008073825, US2008242677, WO2009020683, US2009030082, WO2009021868, US2009069373, WO2009024550, WO2009040289, WO2009086123, WO2009086129, WO2009086130, WO2009086138, WO2009107387, US2009247587, WO2009133692, WO2008138438, WO2009144961, WO2009150109.

40 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un fibrato, por ejemplo fenofibrato, clofibrato, bezafibrato, o los que se describen en el documento WO2008093655.

45 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con fibratos, por ejemplo la sal de colina de fenofibrato (SLV-348; Trilipix™).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con fibratos, por ejemplo la sal de colina de fenofibrato (Trilipix™) y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, por ejemplo rosuvastatina.

50 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con bezafibrato y diflunisal.

55 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de fenofibrato o una de sus sales con simvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, cerivastatina, pravastatina, pitavastatina o atorvastatina.

En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Synordia (R), una combinación sólida de fenofibrato con metformina.

60 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de metformina con un inhibidor de MTP, como los descritos en el documento WO2009090210.

65 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la reabsorción de colesterol, por ejemplo ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/fosfato de campesterolascorbilo; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) o con compuestos como los descritos en los documentos WO2002066464,

WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) o WO2005044256 o WO2005062824 (Merck & Co.) o WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB) y WO2006017257 (Phenomix) o WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG), o como los descritos en los documentos WO2002050060, WO2002050068, WO2004000803, WO2004000804, WO2004000805, WO2004087655, WO2004097655, WO2005047248, WO2006086562, 5 WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163, WO2007059871, US2007232688, WO2007126358, WO2008033431, WO2008033465, WO2008052658, WO2008057336, WO2008085300, WO2008104875, US2008280836, WO2008108486.

10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista de NPC1L1, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008033464, WO2008033465.

15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Vytorin™, una combinación sólida de ezetimiba con simvastatina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de ezetimiba con atorvastatina.

20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de ezetimiba con fenofibrato.

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es un derivado de difenilazetidionona, como los descritos, por ejemplo, en los documentos US 6.992.067 o US 7.205.290.

25 En una realización adicional de la invención, el ingrediente activo adicional es un derivado de difenilazetidionona, como los descritos, por ejemplo, en los documentos US 6.992.067 o US 7.205.290, combinado con una estatina, por ejemplo simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, cerivastatina, atorvastatina, pitavastatina o rosuvastatina.

30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de lapaquistat, un inhibidor de escaleno sintasa, con atorvastatina.

35 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un conjugado que consiste en el inhibidor de HMG-CoA reductasa atorvastatina con el inhibidor de renina aliskireno (documento WO2009090158).

40 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo torcetrapib, anacetrapib o JTT-705 (dalcetrapib), o los que se describen en los documentos WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2007088996, WO2007088999, US2007185058, US2007185113, US2007185154, US2007185182, WO2006097169, WO2007041494, WO2007090752, WO2007107243, WO2007120621, US2007265252, US2007265304, WO2007128568, WO2007132906, WO2008006257, WO2008009435, WO2008018529, WO2008058961, WO2008058967, WO2008059513, WO2008070496, WO2008115442, WO2008111604, WO2008129951, 45 WO2008141077, US2009118287, WO2009062371, WO2009071509.

50 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares (inhibidores del transportador de ácidos biliares intestinal (IBAT)) (véanse, por ejemplo, los documentos US 6.245.744, US 6.221.897 o WO00/61568), por ejemplo HMR 1741, o los que se describen en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9, DE 10 2006 053635, DE 10 2006 053637, WO2007009655-56, WO2008058628, WO2008058629, WO2008058630, WO2008058631.

55 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonistas de GPBAR1 (receptor de ácidos biliares acoplado a proteína G 1; TGR5), por ejemplo INT-777 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos US20060199795, WO2007110237, WO2007127505, WO2008009407, WO2008067219, WO2008067222, FR2908310, WO2008091540, WO2008097976, US2009054304, WO2009026241, WO2009146772, WO2010014739, WO2010014836.

60 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de histona desacetilasa, por ejemplo ácido ursodesoxicólico, como los descritos en el documento WO2009011420.

65 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores/moduladores del canal TRPM5 (canal catiónico TRP M5), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008097504, WO2009038722.

- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores/moduladores del canal TRPA1 (canal catiónico TRP A1), como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2009176883, WO2009089083, WO2009144548.
- 5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores/moduladores del canal TRPV3 (canal catiónico TRP V3), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009084034, WO2009130560.
- 10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un adsorbente de ácidos biliares polimérico, por ejemplo colestiramina, hidrocloreuro de colesevelam.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con hidrocloreuro de colesevelam y metformina o una sulfonilurea o insulina.
- 15 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con tocotrienol e insulina o un derivado de insulina.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una goma de mascar que comprende fitosteroles (Reductol™).
- 20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (inhibidor de MTP), por ejemplo implitapida, BMS-201038, R-103757, AS-1552133, SLx-4090, AEGR-733, JTT-130, o los que se describen en los documentos WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423, WO2006113910, WO2007143164, WO2008049806, WO2008049808, WO2008090198, WO2008100423, WO2009014674.
- 25 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación de un inhibidor de la absorción de colesterol, por ejemplo ezetimiba, y un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos (inhibidor de MTP), por ejemplo implitapida, como los descritos en el documento WO2008030382 o en el documento WO2008079398.
- 30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un ingrediente antihipertriglicéridémico activo, por ejemplo los que se describen en el documento WO2008032980.
- 35 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de somatostatina 5 (receptor de SST5), por ejemplo los que se describen en el documento WO2006094682.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT, por ejemplo avasimiba, SMP-797 o KY-382, o los que se describen en los documentos WO2008087029, WO2008087030, WO2008095189, WO2009030746, WO2009030747, WO2009030750, WO2009030752, WO2009070130, WO2009081957, WO2009081957.
- 40 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de carnitina palmitoiltransferasa-1 hepática (L-CPT1), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007063012, WO2007096251 (ST-3473), WO2008015081, US2008103182, WO2008074692, WO2008145596, WO2009019199, WO2009156479, WO2010008473.
- 45 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de carnitina O-palmitoiltransferasa II (CPT2), como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2009270500, US2009270505, WO2009132978, WO2009132979.
- 50 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de serina palmitoiltransferasa (SPT), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008031032, WO2008046071, WO2008083280, WO2008084300.
- 55 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escaleno sintetasa, por ejemplo BMS-188494, TAK-475 (acetato de lapaquistat), o como los descritos en los documentos WO2005077907, JP2007022943, WO2008003424, WO2008132846, WO2008133288, WO2009136396.
- 60 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con ISIS-301012 (mipomerseno), un oligonucleótido antisentido que es capaz de regular el gen de apolipoproteína B.
- 65 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con apolipoproteína (ApoB) SNALP, un producto terapéutico que comprende un siARN (dirigido contra el gen de ApoB).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un estimulador del gen de ApoA-1, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2008092231.

5 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de la síntesis de apolipoproteína C-III, por ejemplo ISIS-APOCIII Rx.

10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6.342.512), por ejemplo HMR1171, HMR1586, o los que se describen en los documentos WO2005097738, WO2008020607.

15 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agente que eleva el colesterol HDL, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008040651, WO2008099278, WO2009071099, WO2009086096, US2009247550.

20 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un intensificador de la expresión de ABCA1, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2006072393, WO2008062830, WO2009100326.

25 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de lipoproteína lipasa, por ejemplo ibrolipim (NO-1886).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista de lipoproteína, por ejemplo gemcabeno (CI-1027).

30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa, por ejemplo orlistat o cetilistat (ATL-962).

35 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor de adenosina A1 (adenosina A1 R), por ejemplo CVT-3619 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos EP1258247, EP1375508, WO2008028590, WO2008077050, WO2009050199, WO2009080197, WO2009100827, WO2009112155.

40 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor de adenosina A2B (adenosina A2B R), por ejemplo ATL-801.

45 En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de receptores de adenosina A2A y/o adenosina A3, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007111954, WO2007121918, WO2007121921, WO2007121923, WO2008070661, WO2009010871.

50 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un ligando de los receptores de adenosina A1/A2B, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008064788, WO2008064789, WO2009080198, WO2009100827, WO2009143992.

55 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de adenosina A2B (adenosina A2B R), como los descritos en los documentos US2007270433, WO2008027585, WO2008080461, WO2009037463, WO2009037467, WO2009037468, WO2009118759.

60 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC1 y/o ACC2), por ejemplo los que se describen en los documentos WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691, WO2007095601-603, WO2007119833, WO2008065508, WO2008069500, WO2008070609, WO2008072850, WO2008079610, WO2008088688, WO2008088689, WO2008088692, US2008171761, WO2008090944, JP2008179621, US2008200461, WO2008102749, WO2008103382, WO2008121592, WO2009082346, US2009253725, JP2009196966, WO2009144554, WO2009144555, WO2010003624, WO2010002010.

65 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de acil-CoA: glicerol-3-fosfato aciltransferasa 3 microsómica (GPAT3, descrita en el documento WO2007100789) o con moduladores de acil-CoA: glicerol-3-fosfato aciltransferasa 4 microsómica (GPAT4, descrita en el documento WO2007100833) o con moduladores de glicerol-3-fosfato O-aciltransferasa mitocondrial, descrita en el documento WO2010005922.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de xantina oxidorreductasa (XOR).

65

- En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de epóxido hidrolasa soluble (sEH), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008051873, WO2008051875, WO2008073623, WO2008094869, WO2008112022, WO2009011872, WO2009049154, WO2009049157, WO2009049165, WO2009073772, WO2009097476, WO2009111207, WO2009129508, WO2009151800.
- 5 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. y cols.: Hormone y Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);
- 10 antagonistas de NPY, por ejemplo hidrocloreuro de 4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexilmetilnaftalen-1-sulfonamida (CGP 71683A) o velneperit o los que se describen en el documento WO2009110510;
- antagonistas del receptor/moduladores del receptor de NPY-5, tales como L-152804 o el compuesto "NPY-5-BY" de Banyu, o como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2006001318, WO2007103295, WO2007125952, WO2008026563, WO2008026564, WO2008052769, WO2008092887, WO2008092888, WO2008092891, WO2008129007, WO2008134228, WO2009054434, WO2009095377, WO2009131096;
- 15 antagonistas del receptor de NPY-4, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2007038942;
- 20 antagonistas/moduladores del receptor de NPY-2, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007038943, WO2009006185, US2009099199, US2009099243, US2009099244, WO2009079593, WO2009079597;
- péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos, por ejemplo CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina sérica humana a través de Cys34) o CJC-1643 (derivado de PYY3-36, que se conjuga in vivo a albúmina sérica), o los que se describen en los documentos WO2005080424, WO2006095166, WO2008003947, WO2009080608;
- 25 antagonistas del receptor de NPY-2, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009080608;
- 30 derivados del péptido obestatina, como los descritos por el documento WO2006096847;
- antagonistas/agonistas inversos de CB1 R (receptor cannabinoide 1), por ejemplo rimonabant, surinabant (SR147778), SLV-319 (ibipinabant), AVE-1625, taranabant (MK-0364) o sus sales, otenabant (CP-945,598), rosonabant, V-24343 o los compuestos que se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632-64634, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, WO20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006018662, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054, WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705, WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007018460, WO2007016460, WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737, WO2007057687, WO2007062193, WO2007064272, WO2007079681, WO2007084319, WO2007084450, WO2007086080, EP1816125, US2007213302, WO2007095513, WO2007096764, US2007254863, WO2007119001, WO2007120454, WO2007121687, WO2007123949, US2007259934, WO2007131219, WO2007133820, WO2007136571, WO2007136607, WO2007136571, US7297710, WO2007138050, WO2007139464, WO2007140385, WO2007140439, WO2007146761, WO2007148061, WO2007148062, US2007293509, WO2008004698, WO2008017381, US2008021031, WO2008024284, WO2008031734, WO2008032164, WO2008034032, WO2008035356, WO2008036021, WO2008036022, WO2008039023, WO2998043544, WO2008044111, WO2008048648, EP1921072-A1, WO2008053341, WO2008056377, WO2008059207, WO2008059335, WO2008062424, WO2008068423, WO2008068424, WO2008070305, WO2008070306, WO2008074816, WO2008074982, WO2008075012, WO2008075013, WO2008075019, WO2008075118, WO2008076754, WO2008081009, WO2008084057, EP1944295, US2008090809, US2008090810, WO2008092816, WO2008094473, WO2008094476, WO2008099076, WO2008099139, WO2008101995, US2008207704, WO2008107179, WO2008109027, WO2008112674, WO2008115705, WO2008118414, WO2008119999, WO200812000, WO2008121257, WO2008127585, WO2008129157, WO2008130616, WO2008134300, US2008262066, US2008287505, WO2009005645, WO2009005646, WO2009005671, WO2009023292, WO2009023653, WO2009024819, WO2009033125, EP2042175, WO2009053548, WO2009053553, WO2009054923, WO2009054929, WO2009059264, WO2009073138, WO2009074782, WO2009075691, WO2009078498, WO2009087285, WO2009074782, WO2009097590, WO2009097995, WO2009097996,

WO2009097998, WO2009097999, WO2009098000, WO2009106708, US2009239909, WO2009118473, US2009264436, US2009264476, WO2009130234, WO2009131814, WO2009131815, US2009286758, WO2009141532, WO2009141533, WO2009153569, WO2010003760, WO2010012437, WO2010019762;

5 compuestos que modulan el receptor cannabinoide 1/el receptor cannabinoide 2 (CB1/CB2), por ejemplo δ -9-tetrahidrocannabivarina, o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737, WO2007095513, WO2007096764, WO2007112399, WO2007112402, WO2008122618, WO2009007697, WO2009012227, WO2009087564, WO2009093018, WO2009095752, WO2009120660, WO2010012964;

10 compuestos que modulan el receptor cannabinoide 2 (CB2), por ejemplo los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2008063625, WO2008157500, WO2009004171, WO2009032754, WO2009055357, WO2009061652, WO2009063495, WO2009067613, WO2009114566;

15 moduladores de FAAH (amida de ácido graso hidrolasa), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007140005, WO2008019357, WO2008021625, WO2008023720, WO2008030532, WO2008129129, WO2008145839, WO2008145843, WO2008147553, WO2008153752, WO2009011904, WO2009048101, WO2009084970, WO2009105220, WO2009109504, WO2009109743, WO2009117444, WO2009127944, WO2009138416, WO2009151991, WO2009152025, WO2009154785, WO2010005572, WO2010017079;

20 inhibidores de ácido graso sintasa (FAS), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008057585, WO2008059214, WO2008075064, WO2008075070, WO2008075077, WO2009079860;

25 inhibidores de LCE (ácido graso de cadena larga elongasa)/ácido graso de cadena larga CoA ligasa, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008120653, WO2009038021, WO2009044788, WO2009081789, WO2009099086;

30 moduladores del receptor vainilloide-1 (moduladores de TRPV1), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007091948, WO2007129188, WO2007133637, WO2008007780, WO2008010061, WO2008007211, WO2008010061, WO2008015335, WO2008018827, WO2008024433, WO2008024438, WO2008032204, WO2008050199, WO2008059339, WO2008059370, WO2008066664, WO2008075150, WO2008090382, WO2008090434, WO2008093024, WO2008107543, WO2008107544, WO2008110863, WO2008125295, WO2008125296, WO2008125337, WO2008125342, WO2008132600, WO2008133973, WO2009010529, WO2009010824, WO2009016241, WO2009023539, WO2009038812, WO2009050348, WO2009055629, WO2009055749, WO2009064449, WO2009081222, WO2009089057, WO2009109710, WO2009112677, WO2009112678, WO2009112679, WO2009121036, WO2009124551, WO2009136625, WO2010002209;

40 moduladores, ligandos, antagonistas o agonistas inversos de los receptores opioideos, por ejemplo GSK-982 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2007047397, WO2008021849, WO2008021851, WO2008032156, WO2008059335, WO2008125348, WO2008125349, WO2008142454, WO2009030962, WO2009103552, WO2009115257;

45 moduladores del "receptor opioideo huérfano (ORL-1)", como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2008249122, WO2008089201;

agonistas del receptor de prostaglandina, por ejemplo bimatoprost o los compuestos que se describen en el documento WO2007111806;

50 agonistas del receptor de MC4 (agonistas del receptor de melanocortina-4, agonistas de MC4R, por ejemplo N-[2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxamida; (documento WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141, MK-0493, o los que se describen en los documentos WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2004089307, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052, JP2007131570, EP-1842846, WO2007096186, WO2007096763, WO2007141343, WO2008007930, WO2008017852, WO2008039418, WO2008087186, WO2008087187, WO2008087189, WO2008087186-WO2008087190, WO2008090357, WO2008142319, WO2009015867, WO2009061411, US2009076029, US2009131465, WO2009071101, US2009305960, WO2009144432, WO2009151383, WO2010015972;

65 moduladores del receptor de MC4 (moduladores del receptor de melanocortina-4), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009010299, WO2009074157;

antagonistas del receptor de orexina 1 (antagonistas de OX1 R), antagonistas del receptor de orexina 2 (antagonistas de OX2R) o antagonistas de OX1R/OX2R mixtos (p. ej. hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A), o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224, WO2007085718, WO2007088276, 5 WO2007116374, WO2007122591, WO2007126934, WO2007126935, WO2008008517, WO2008008518, WO2008008551, WO2008020405, WO2008026149, WO2008038251, US2008132490, WO2008065626, WO2008078291, WO2008087611, WO2008081399, WO2008108991, WO2008107335, US2008249125, WO2008147518, WO2008150364, WO2009003993, WO2009003997, WO2009011775, WO2009016087, WO2009020642, WO2009058238, US2009186920, US2009203736, WO2009092642, WO2009100994, 10 WO2009104155, WO2009124956, WO2009133522, WO2009156951, WO2010017260);

antagonistas/agonistas inversos del receptor de histamina H3 (p. ej. sal de ácido oxálico de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (documento WO 00/63208), o los que se describen en los documentos WO200064884, WO2005082893, WO2005123716, US2005171181 (p. ej. PF-00389027), 15 WO2006107661, WO2007003804, WO2007016496, WO2007020213, WO2007049798, WO2007055418, WO2007057329, WO2007062999, WO2007065820, WO2007068620, WO2007068641, WO2007075629, WO2007080140, WO2007082840, WO2007088450, WO2007088462, WO2007094962, WO2007099423, WO2007100990, WO2007105053, WO2007106349, WO2007110364, WO2007115938, WO2007131907, WO2007133561, US2007270440, WO2007135111, WO2007137955, US2007281923, WO2007137968, 20 WO2007138431, WO2007146122, WO2008005338, WO2008012010, WO2008015125, WO2008045371, EP1757594, WO2008068173, WO2008068174, US20080171753, WO2008072703, WO2008072724, US2008188484, US2008188486, US2008188487, WO2008109333, WO2008109336, WO2008126886, WO2008154126, WO2008151957, US2008318952, WO2009003003, WO2009013195, WO2009036132, WO2009039431, WO2009045313, WO2009058300, WO2009063953, WO2009067401, WO2009067405, 25 WO2009067406, US2009163464, WO2009100120, WO2009105206, WO2009121812, WO2009126782, WO2010011653, WO2010011657);

moduladores de histamina H1/histamina H3, por ejemplo betahistina o su dihidrocloreto;

30 moduladores del transportador de histamina H3 o del transportador de histamina H3/serotonina, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008002816, WO2008002817, WO2008002818, WO2008002820;

moduladores del transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009126305;

35 moduladores de histamina H4, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007117399, US2009156613;

antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585) o los antagonistas de CRF1 que se describen en los documentos WO2007105113, WO2007133756, WO2008036541, WO2008036579, WO2008083070, WO2010015628, WO2010015655);

antagonistas de CRF BP (p. ej. urocortina);

45 agonistas de urocortina;

moduladores del adrenergico receptor β -3, por ejemplo hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilo)etilamino]etanol (documento WO 01/83451) o solabegrona (GW-427353) o N-5984 (KRP-204), o los que se describen en los documentos JP2006111553, WO2002038543, WO2002038544, 50 WO2007048840-843, WO2008015558, EP1947103, WO2008132162;

agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos);

antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (por ejemplo NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71 (AMG-071, AMG-076), GW-856464, NGD-4715, ATC-0453, ATC-0759, GW-803430, o los compuestos que se describen en los documentos WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, 60 WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075, WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649, WO2007092416, WO2007093363-366, WO2007114902, WO2007114916, WO2007141200, WO2007142217, US2007299062, WO2007146758, WO2007146759, WO2008001160, WO2008016811, WO2008020799, WO2008022979, WO2008038692, 65 WO2008041090, WO2008044632, WO2008047544, WO2008061109, WO2008065021, WO2008068265, WO2008071646, WO2008076562, JP2008088120, WO2008086404, WO2008086409, US2008269110,

WO2008140239, WO2009021740, US2009011994, US2009082359, WO2009041567, WO2009076387, WO2009089482, WO2009103478, WO2009119726, WO2009120655, WO2009123194, WO2009137270, WO2009146365, WO2009154132);

5 moduladores de CCK-A (CCK-1) por ejemplo sal de ácido trifluoroacético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/15525) o SR-146131 (documento WO 0244150) o SSR-125180) o los que se describen en los documentos WO2005116034, WO2007120655, WO2007120688, WO2007120718, WO2008091631;

10 inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej. dexfenflamina), o los que se describen en los documentos WO2007148341, WO2008034142, WO2008081477, WO2008120761, WO2008141081, WO2008141082, WO2008145135, WO2008150848, WO2009043834, WO2009077858;

15 inhibidores de la recaptación de serotonina/dopamina mixtos (p. ej. bupropiona), o los que se describen en el documento WO2008063673, o combinaciones sólidas de bupropiona con naltrexona o bupropiona con zonisamida;

20 inhibidores de la recaptación mixtos, por ejemplo DOV-21947 o los que se describen en los documentos WO2009016214, WO2009016215, WO2009077584, WO2009098208, WO2009098209, WO2009106769, WO2009109517, WO2009109518, WO2009109519, WO2009109608, WO2009145357, WO2009149258;

compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (p. ej. el documento WO 00/71549);

25 antagonistas del receptor de 5-HT, por ejemplo sal de ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperacina (documento WO 01/09111);

inhibidores de la recaptación de dopamina/norepinefrina/acetilcolina mixtos (p. ej. tesofensina), o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2006085118, WO2008150480;

30 antagonistas de dopamina, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008079838, WO2008079839, WO2008079847, WO2008079848;

inhibidores de la recaptación de norepinefrina, como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2008076724, WO2009062318;

35 moduladores del receptor 5-HT1A, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009006227, WO2009137679, WO2009137732;

antagonistas del receptor 5-HT2A, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2007138343;

40 agonistas del receptor 5-HT2C (por ejemplo hidrocloreto de lorcaserina (APD-356) o BVT-933, o los que se describen en los documentos WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006004937, US2006025601, WO2006028961, WO2006077025, WO2006103511, WO2007028132, WO2007084622, US2007249709; WO2007132841, WO2007140213, WO2008007661, WO2008007664, WO2008009125, WO2008010073, WO2008108445, WO2009063991, WO2009063992, WO2009063993, WO2009079765);

50 moduladores del receptor 5-HT6, por ejemplo E-6837, BVT-74316, PF-3246799 o PRX-07034, o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005058858, WO2007054257, WO2007107373, WO2007108569, WO2007108742-744, WO2008003703, WO2008027073, WO2008034815, WO2008054288, EP1947085, WO2008084491, WO2008084492, WO2008092665, WO2008092666, WO2008101247, WO2008110598, WO2008116831, WO2008116833, WO2008117169, WO2008136017, WO2008147812, EP2036888, WO2009013010, WO2009034581, WO2009053997, WO2009056632, WO2009073118, WO2009115515, WO2009135925, WO2009135927, WO2010000456, WO2010012806, EP2145887;

55 agonistas del receptor de estrógeno γ (agonistas de ERR γ), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007131005, WO2008052709;

60 agonistas del receptor de estrógeno α (agonistas de ERR α / ERR1), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2008109727;

agonistas del receptor de estrógeno β (agonistas de ERR β), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009055734, WO2009100335, WO2009127686;

65 antagonistas del receptor σ -1, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007098953, WO2007098961, WO2008015266, WO2008055932, WO2008055933, WO2009071657;

- antagonistas del receptor muscarínico 3 (M3R), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007110782, WO2008041184;
- 5 agonistas del receptor de bombesina (agonistas de BRS-3), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008051404, WO2008051405, WO2008051406, WO2008073311;
- antagonistas del receptor de galanina;
- 10 hormona del crecimiento (p. ej. hormona del crecimiento humana o AOD-9604);
- compuestos liberadores de hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolino-2-carboxilato de terc-butilo (documento WO 01/85695));
- 15 antagonistas del receptor de secretagogo de hormona del crecimiento (antagonistas de grelina), por ejemplo A-778193, o los que se describen en los documentos WO2005030734, WO2007127457, WO2008008286, WO2009056707;
- moduladores del receptor de secretagogo de hormona del crecimiento (moduladores de grelina, por ejemplo JMV-2959, JMV-3002, JMV-2810, JMV-2951, o los que se describen en los documentos WO2006012577 (p. ej. YIL-781 o YIL-870), WO2007079239, WO2008092681, WO2008145749, WO2008148853, WO2008148854, WO2008148856, WO2009047558, WO2009071283, WO2009115503;
- 20 agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);
- 25 moduladores de proteína de desacoplamiento 2 o 3 (como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009128583);
- desacopladores químicos (p. ej. los documentos WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025, WO2008059026);
- 30 agonistas del receptor de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
- 35 moduladores del receptor de leptina, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009019427, WO2009071658, WO2009071668, WO2009071677, WO2009071678, WO2009147211, WO2009147216, WO2009147219, WO2009147221;
- 40 agonistas de DA (bromocriptina, mesilato de bromocriptina, doprexina) o los que se describen en el documento US2009143390;
- inhibidores de lipasa/amilasa (p. ej. los documentos WO 00/40569, WO2008107184, WO2009049428, WO2009125819);
- 45 inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT), por ejemplo BAY-74-4113, o como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538, WO2007060140, JP2007131584, WO2007071966, WO2007126957, WO2007137103, WO2007137107, WO2007138304, WO2007138311, 50 WO2007141502, WO2007141517, WO2007141538, WO2007141545, WO2007144571, WO2008011130, WO2008011131, WO2008039007, WO2008048991, WO2008067257, WO2008099221, WO2008129319, WO2008141976, WO2008148840, WO2008148849, WO2008148851, WO2008148868, WO2009011285, WO2009016462, WO2009024821, US2009076275, WO2009040410, WO2009071483, WO2009081195, WO2009119534, WO2009126624, WO2009126861, WO2010007046, WO2010017040, WO2010086551;
- 55 inhibidores de monoacilglicerol aciltransferasa (2-acilglicerol O-aciltransferasa; MGAT), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2008038768;
- 60 inhibidores de ácido graso sintasa (FAS), por ejemplo C75, o los que se describen en los documentos WO2004005277, WO2008006113;
- inhibidores de estearoil-CoA Δ^9 desaturasa (SCD1), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868, WO20070501124, WO2007056846, WO2007071023, WO2007130075, WO2007134457, WO2007136746, WO2007143597, WO2007143823, 65 WO2007143824, WO2008003753, WO2008017161, WO2008024390, WO2008029266, WO2008036715, WO2008043087, WO2008044767, WO2008046226, WO2008056687, WO2008062276, WO2008064474,

- 5 WO2008074824, WO2008074832, WO2008074833, WO2008074834, WO2008074835, WO2008089580,
 WO2008096746, WO2008104524, WO2008116898, US2008249100, WO2008120744, WO2008120759,
 WO2008123469, WO2008127349, WO2008128335, WO2008135141, WO2008139845, WO2008141455,
 US20080255130, US2008255161, WO2008141455, WO2009010560, WO2009016216, WO2009012573,
 WO2009024287, JP2009019013, WO2009037542, WO2009056556, WO2009060053, WO2009060054,
 WO2009070533, WO2009073973, WO2009103739, WO2009117659, WO2009117676, US2009253693,
 US2009253738, WO2009124259, WO2009126123, WO2009126527, WO2009129625, WO2009137201,
 WO2009150196, WO2009156484, WO2010006962, WO2010007482;
- 10 inhibidores de ácido graso desaturasa 1 ($\Delta 5$ desaturasa), como los descritos, por ejemplo, en el documento
 WO2008089310;
- inhibidores de monoglicérido lipasa (MGL), como los descritos en el documento WO2008145842;
- 15 compuestos de indolina hipoglucémicos/hipertrigliceridémicos, como los descritos en los documentos
 WO2008039087, WO2009051119;
- inhibidores de "proteína aP2 que se une a ácidos grasos de los adipocitos", por ejemplo BMS-309403 o los que se
 describen en el documento WO2009028248;
- 20 activadores de la secreción de adiponectina, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2006082978,
 WO2008105533, WO2008136173;
- 25 promotores de la producción de adiponectina, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007125946,
 WO2008038712;
- adiponectinas modificadas, como las descritas, por ejemplo, en el documento WO2008121009;
- 30 oxintomodulina o sus análogos (por ejemplo, TKS-1225);
 oleoil-estrona
- o agonistas o agonistas parciales del receptor de la hormona tiroidea (agonistas del receptor de la hormona tiroidea),
 por ejemplo: KB-2115 (eprotiroma), QRX-431 (sobetiroma) o DITPA, o los que se describen en los documentos
 35 WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316,
 WO2007003419, WO2007009913, WO2007039125, WO2007110225, WO2007110226, WO2007128492,
 WO2007132475, WO2007134864, WO2008001959, WO2008106213, JP2009155261;
- o agonistas del receptor de hormona tiroidea β (TR- β), por ejemplo MB-07811 o MB-07344, o los que se describen
 40 en los documentos WO2008062469.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación
 de eprotiroma con ezetimiba.
- 45 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de
 proteasa del sitio 1 (S1 P), por ejemplo PF-429242.
- En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un
 modulador del "receptor asociado a amina vestigial 1" (TAAR1), como los descritos, por ejemplo, en los documentos
 50 US2008146523, WO2008092785.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de
 proteína unida a receptor del factor de crecimiento 2 (GRB2), como los descritos, por ejemplo, en el documento
 WO2008067270.
- 55 En una realización adicional de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un
 agente terapéutico de ARNi (siARN) dirigido contra PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9).
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Omacor® o Lovaza™ (éster de
 60 ácido graso ω -3; éster etílico muy concentrado de ácido eicosapentaenoico y de ácido docosahexaenoico).
- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con licopeno.
- En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antioxidante,
 65 por ejemplo OPC-14117, AGI-1067 (succinobucol), probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno o selenio, o los
 que se describen en el documento WO2009135918.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una vitamina, por ejemplo vitamina B6 o vitamina B12.

5 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con más de uno de los susodichos compuestos, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina (PrandiMet (TM)), insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

10 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un activador de guanilato ciclasa soluble (sGC), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009032249.

En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de carboanhidrasa tipo 2 (anhidrasa carbónica tipo 2), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2007065948, 15 WO2009050252.

En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con topiramato o uno de sus derivados, como los descritos en los documentos WO2008027557, US2009304789.

20 En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una combinación sólida de topiramato con fentermina (Qnexa™).

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un compuesto antisentido, p. ej. ISIS-377131, que inhibe la producción del receptor de glucocorticoides.

25 En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de aldosterona sintasa y un antagonista del receptor de glucocorticoides, un inhibidor de la síntesis de cortisol y/o un antagonista del factor liberador de corticotropina, como los descritos, por ejemplo, en los documentos EP1886695, WO2008119744.

30 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor RUP3, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007035355, WO2008005576.

En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un activador del gen que codifica proteína cinasa mutada para ataxia-telangiectasia (ATM), por ejemplo cloroquina.

35 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de proteína cinasa 1 (inhibidor de TPK1), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007119463, WO2009035159, WO2009035162.

40 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de "cinasa N-terminal c-Jun" (inhibidor de JNK), por ejemplo B1-78D3 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2007125405, WO2008028860, WO2008118626.

45 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina A, por ejemplo avosentano (SPP-301).

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de endopeptidasa neutra (inhibidores de NEP), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009138122, WO2009135526.

50 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides (GR), por ejemplo KB-3305 o los compuestos que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826, WO2007105766, WO2008120661, WO2009040288, WO2009058944, WO2009108525, WO2009111214.

55 En una realización, el ingrediente activo adicional es tartrato de vareniclina, un agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico α 4- β 2.

60 En una realización, el ingrediente activo adicional es un agonista del receptor de acetilcolina nicotínico α 7 receptor, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009018551, WO2009071519, WO2009071576, WO2009071577.

En una realización, el ingrediente activo adicional es trodusquemina.

65 En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador de la enzima SIRT1 y/o SIRT3 (una proteína desacetilasa dependiente de NAD⁺); este ingrediente activo puede ser, por ejemplo, resveratrol en formulaciones adecuadas, o los compuestos que se especifican en los documentos WO2007019416 (p. ej. SRT-1720),

WO2008073451, WO2008156866, WO2008156869, WO2009026701, WO2009049018, WO2009058348, WO2009061453, WO2009134973, WO2009146358, WO2010003048.

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es DM-71 (N-acetil-L-cisteína con betanecol).

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con compuestos antihipercolesterolémicos, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2004000803, WO2006000804, WO2004000805, WO2004087655, WO2005113496, WO2007059871, WO2007107587, WO2007111994, WO2008052658, WO2008106600, WO2008113796, US2008280836, WO2009113952, US2009312302.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de SREBP (proteína que se liga al elemento regulador de esterol), por ejemplo fatostatina, o los que se describen, por ejemplo, en el documento WO2008097835.

En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agonista peptídico cíclico del receptor de VPAC2, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007101146, WO2007133828.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor de endotelina, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2007112069.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con AKP-020 (bis(etilmaltolato)oxovanadio(IV)).

En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de andrógeno selectivo tisularmente (SARM), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2007099200, WO2007137874.

En una realización adicional, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de AGE (producto final de glicación avanzada), como los descritos, por ejemplo, en el documento JP2008024673.

En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

En otra realización de la invención, el ingrediente activo adicional es metreleptina (metionil-leptina recombinante) combinada con pramlintida.

En una realización adicional de la invención, el ingrediente activo adicional es el tetrapéptido ISF-402.

En una realización, el ingrediente activo adicional es dexamfetamina o anfetamina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina o los derivados que se describen en el documento WO2008034142.

En una realización, el ingrediente activo adicional es mazindol o fentermina.

En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es ácido geniposídico (documento WO2007100104) o sus derivados (documento JP2008106008).

En otra realización, el ingrediente activo adicional es un agonista del neuropéptido FF2, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009038012.

En una realización, el ingrediente activo adicional es un bloqueante de canales del calcio nasales, por ejemplo diltiazem, o los que se describen en el documento US 7.138.107.

En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor del intercambio iónico sodio-calcio, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008028958, WO2008085711.

En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un bloqueante de canales del calcio, por ejemplo de CaV3.2 o CaV2.2, como los descritos en los documentos WO2008033431, WO2008033447, WO2008033356, WO2008033460, WO2008033464, WO2008033465, WO2008033468, WO2008073461.

En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador de un canal del calcio, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008073934, WO2008073936, WO2009107660.

- En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor del metabolismo del calcio, por ejemplo los que se describen en el documento US2009124680.
- 5 En una realización, el ingrediente activo adicional es un bloqueante del "canal del calcio tipo T", como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2008033431, WO2008110008, US2008280900, WO2008141446, US2009270338, WO2009146540, US2009325979, WO2009146539.
- 10 En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor del canal de potasio KCNQ 2 o 3, por ejemplo los que se describen en los documentos US2008027049, US2008027090.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador del canal de potasio KCNN 1, 2 o 3 (moduladores del canal SK1, SK2 y/o SK3), por ejemplo los que se describen en el documento US2009036475.
- 15 En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor del canal iónico de potasio Kv1.3, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008040057, WO2008040058, WO2008046065, WO2009043117.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador de canales de potasio, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008135447, WO2008135448, WO2008135591, WO2009099820.
- 20 En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de canales de sodio-potasio dependientes de nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN), por ejemplo los que se describen en el documento US2009069296.
- 25 En otra realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor del cotransportador de cloruro de sodio-potasio-2 (NKCC1), por ejemplo los que se describen en el documento WO2009130735.
- En otra realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de canales de sodio dependientes del voltaje, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2009049180, WO2009049181.
- 30 En otra realización, el ingrediente activo adicional es un modulador del receptor de MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1)), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008014360, WO2008014381.
- 35 En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador del receptor de somatostatina 3 (SSTR3), por ejemplo los que se describen en el documento WO2009011836.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador del receptor de somatostatina 5 (SSTR5), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008019967, US2008064697, US2008249101, WO2008000692, US2008293756, WO2008148710.
- 40 En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador del receptor de somatostatina 2 (SSTR2), por ejemplo los que se describen en el documento WO2008051272.
- 45 En una realización, el ingrediente activo adicional es un compuesto que es capaz de reducir la cantidad de proteína que se liga a retinol 4 (RBP4), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2009051244, WO2009145286.
- 50 En una realización, el ingrediente activo adicional es un péptido mimético de eritropoyetina que actúa como un agonista del receptor de eritropoyetina (EPO). Tales moléculas se describen, por ejemplo, en el documento WO2008042800.
- En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un compuesto anoréxico/hipoglucémico, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008035305, WO2008035306, WO2008035686.
- 55 En una realización, el ingrediente activo adicional es un inductor de ácido lipoico sintetasa, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008036966, WO2008036967.
- 60 En una realización, el ingrediente activo adicional es un estimulante de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008058641, WO2008074413.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador del metabolismo de los carbohidratos y/o los lípidos, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025, WO2008059026.
- 65 En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un antagonista del receptor de angiotensina II, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008062905, WO2008067378, WO2008062905.

- 5 En una realización, el ingrediente activo adicional es un agonista del receptor de 1-fosfato de esfingosina (S1 P), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008064315, WO2008074820, WO2008074821, WO2008135522, WO2009019167, WO2009043013, WO2009080663, WO2009085847, WO2009151529, WO2009151621, WO2009151626, WO2009154737.
- 10 En una realización, el ingrediente activo adicional es un agente que retarda el vaciado gástrico, por ejemplo 4-hidroxiisoleucina (documento WO2008044770).
- 15 En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de triptófano-5-hidroxilasa-1 (inhibidor de TPH1), que modula la movilidad gastrointestinal, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009014972.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es una sustancia relajante muscular, como las descritas, por ejemplo, en el documento WO2008090200.
- 20 En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de monoamina oxidasa B (MAO-B), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2008092091, WO2009066152.
- En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de monoamina oxidasa A (MAO-A), por ejemplo los que se describen en los documentos WO2009030968.
- 25 En otra realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de la ligazón de colesterol y/o triglicéridos a la proteína SCP-2 (proteína portadora de esterol-2), por ejemplo los que se describen en el documento US2008194658.
- En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un compuesto que se liga a la subunidad β de la proteína que se liga a GTP trómera, por ejemplo los que se describen en el documento WO2008126920.
- 30 En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor del intercambiado de aniones urato 1, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009070740.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador del transportador de ATP, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009108657.
- 35 En otra realización, el ingrediente activo adicional es lisofilina, que evita el daño autoinmunitario a células productoras de insulina.
- En otra realización más, el ingrediente activo adicional es un extracto procedente de *Bidens pilosa* con el ingrediente citopiloína como el descrito en el documento EP1955701.
- 40 En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de glucosilceramida sintasa, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2008150486.
- 45 En una realización adicional de la invención, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de glicosidasa, como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO2009117829, WO2009155753.
- En otra realización, el ingrediente activo adicional es un ingrediente procedentes de la planta *Hoodia Gordonii*, como los descritos en los documentos US2009042813, EP2044852.
- 50 En una realización, el ingrediente activo adicional es un antidiabético, por ejemplo D-tagatosa.
- En una realización, el ingrediente activo adicional es un complejo cíclico de curcumina, como los descritos en el documento WO2009079902.
- 55 En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor de la "proteína que se liga al elemento de respuesta a cAMP" (CREB), como los descritos en el documento WO2009143391.
- En otra realización, el ingrediente activo adicional es un antagonista del receptor de bradicinina B1, como los descritos en el documento WO2009124746.
- 60 En una realización adicional, el ingrediente activo adicional es un compuesto que es capaz de modular la neuropatía diabética periférica (DPN). Tales moduladores son, por ejemplo, FK-1706 o SB-509, o los que se describen en los documentos WO1989005304, WO2009092129, WO2010002956.
- 65 En una realización, el ingrediente activo adicional es un compuesto que es capaz de modular la nefropatía diabética. Tales compuestos se describen, por ejemplo, en los documentos WO2009089545, WO2009153261.

En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor (p. ej. un anticuerpo anti-CD38) de CD38, como los descritos en el documento US2009196825.

5 En una realización, el ingrediente activo adicional es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos humano 4 (FGFR4), como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009046141.

En una realización adicional de la invención, el ingrediente activo adicional es un compuesto que protege la célula β , por ejemplo 14- α -lipolil-andrografolida (AL-1).

10 En otra realización más de la invención, el ingrediente activo adicional es el péptido INGAP (proteína asociada con la neogénesis de los islotes), un péptido que restablece la producción de insulina en pacientes con diabetes mellitus.

15 En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es un modulador del CFTR (regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística), como los descritos, por ejemplo, en los documentos US2009246137, US2009264433, US2009264441, US2009264471, US2009264481, US2009264486, WO2010019239.

20 En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es un compuesto que estimula/modula la liberación de insulina, por ejemplo los que se describen en los documentos WO2009109258, WO2009132739, US2009281057, WO2009157418.

25 En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es un extracto procedente de *Hippophae rhamnoides*, como el descrito, por ejemplo, en el documento WO2009125071.

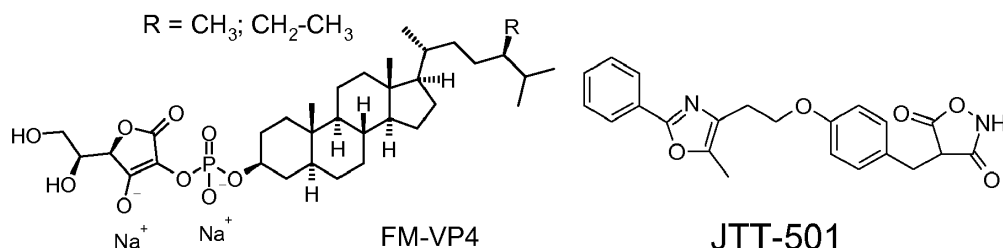
En una realización de la invención, el ingrediente activo adicional es un extracto procedentes de *Huanglian* y *Ku Ding Cha*, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO2009133458.

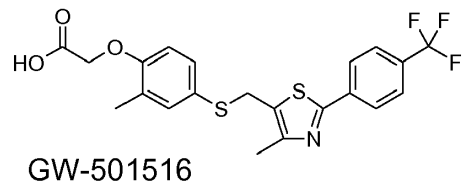
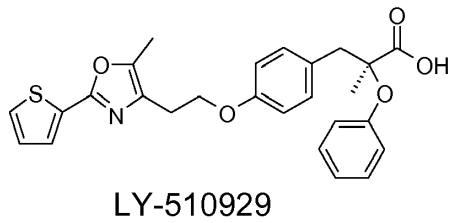
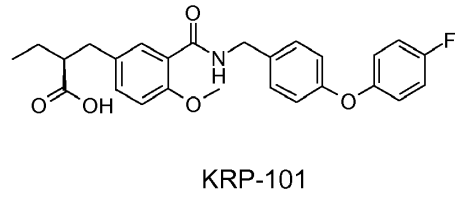
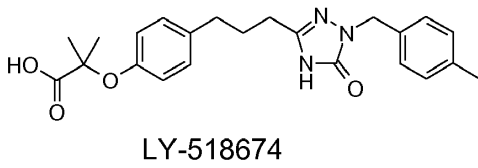
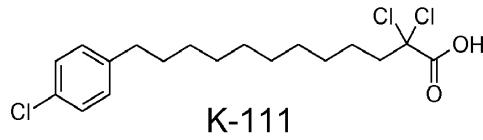
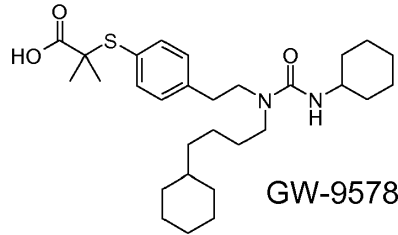
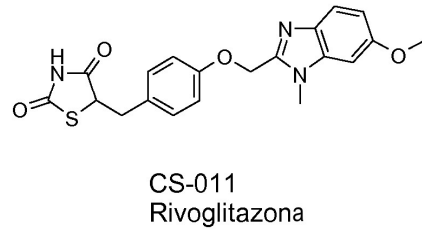
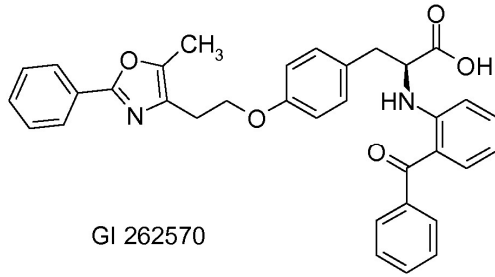
30 En otra realización, el ingrediente activo adicional es un extracto de raíces procedente de *Cipadessa baccifera*, como el descrito en el documento US2009238900.

35 En una realización de la invención, los ingredientes activos adicionales son borapetosida A y/o borapetosida C, que se pueden aislar de la planta SDH-V, una especie de *Tinospora crispa*, como se describe, por ejemplo, en el documento US2010016213.

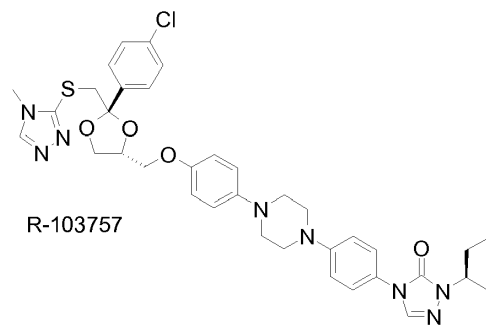
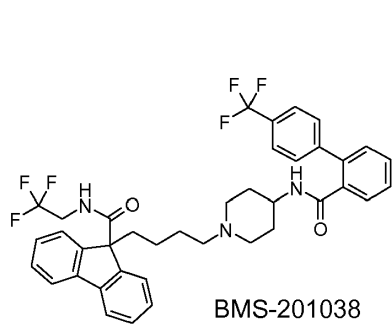
40 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con agentes de carga, preferiblemente agentes de carga insolubles (véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J; y cols., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (sep-oct 2001), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). Es posible la combinación con Caromax® en una preparación o mediante la administración separada de compuestos de la fórmula I y Caromax®. En relación con esto, Caromax® también se puede administrar en la forma de productos alimentarios tales como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

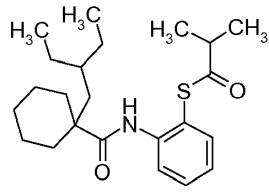
45 Se apreciará que se considera que cualquier combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más de los susodichos compuestos y opcionalmente una o más de otras sustancias farmacológicamente activas está cubierta dentro del alcance de protección conferido por la presente invención.



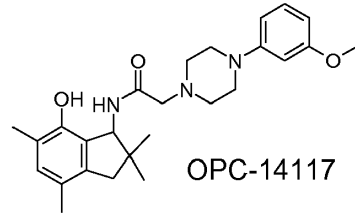


5

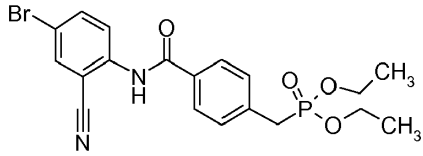




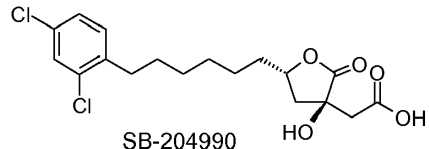
JTT-705



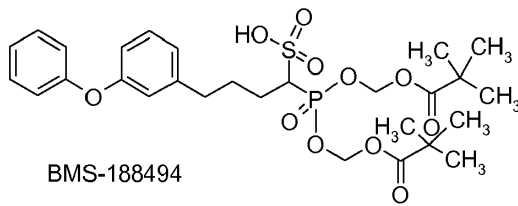
OPC-14117



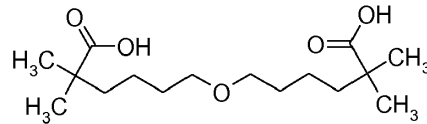
NO-1886



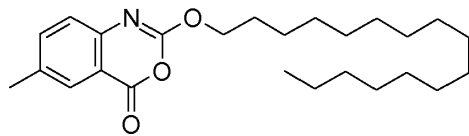
SB-204990



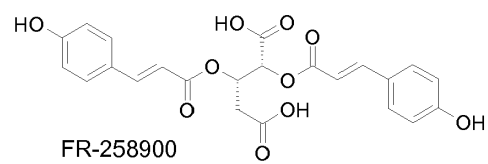
BMS-188494



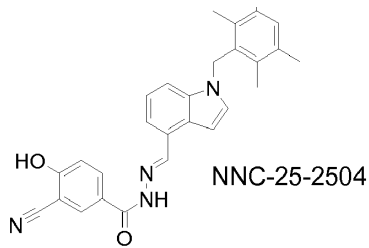
CI-1027



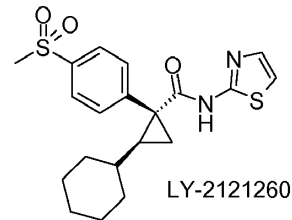
ATL-962



FR-258900

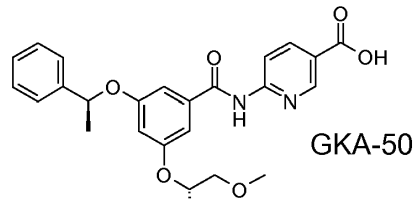


NNC-25-2504

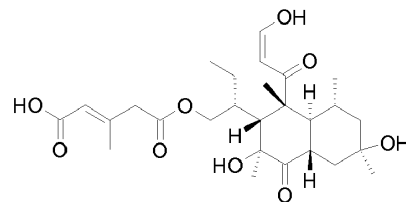


LY-2121260

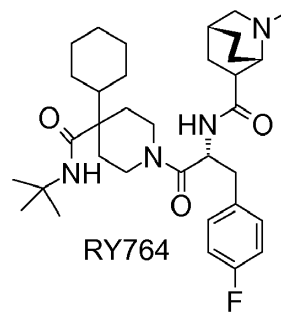
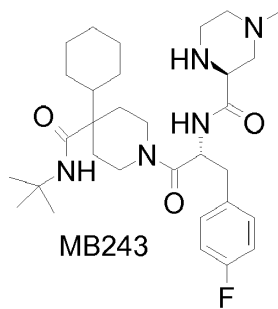
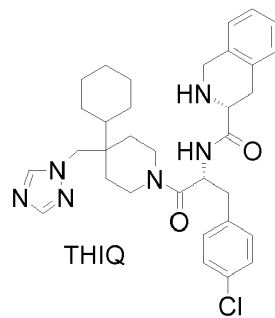
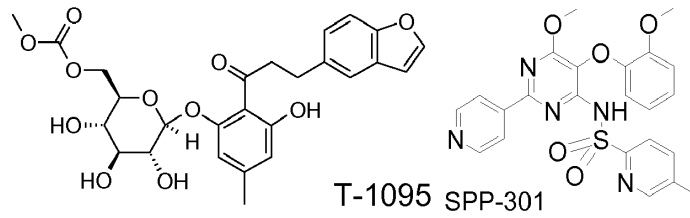
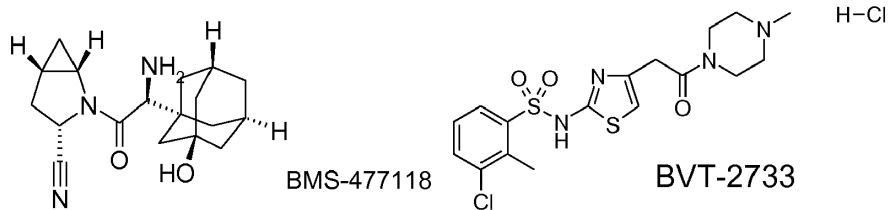
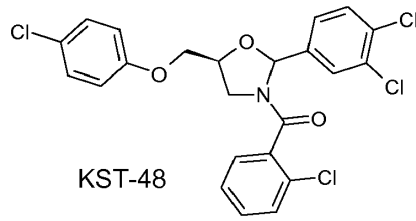
5



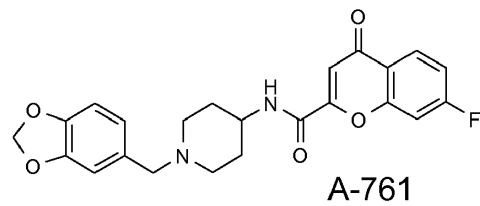
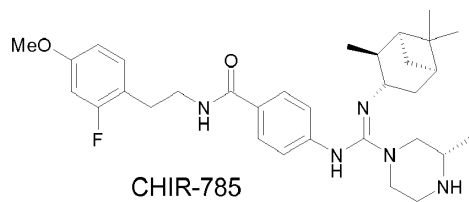
GKA-50

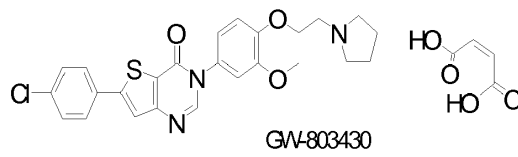
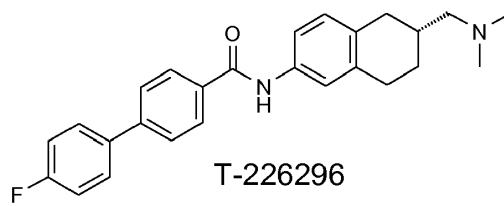
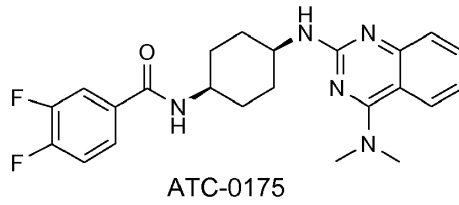
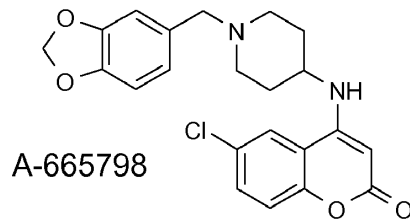


FR-225654

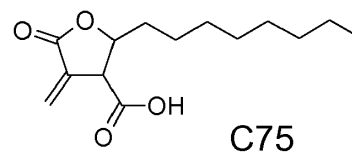
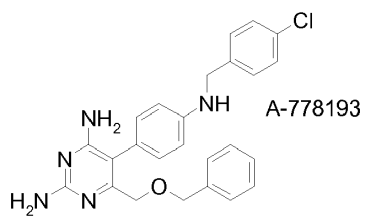
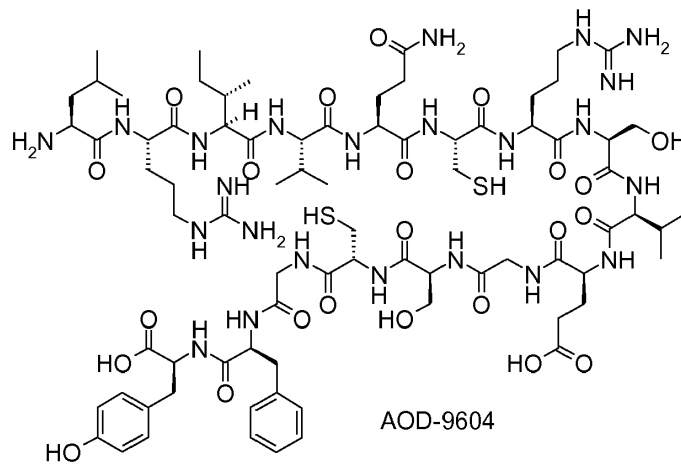


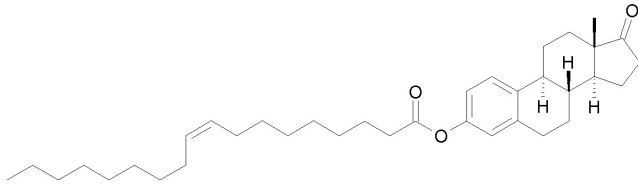
5



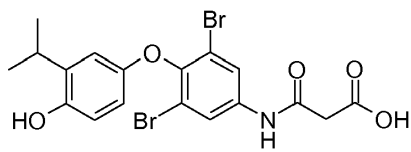


5

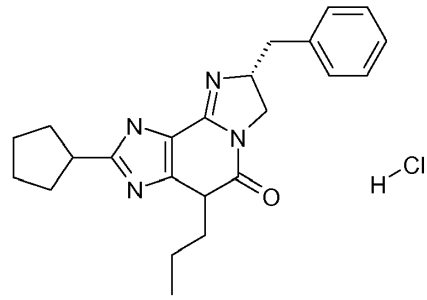




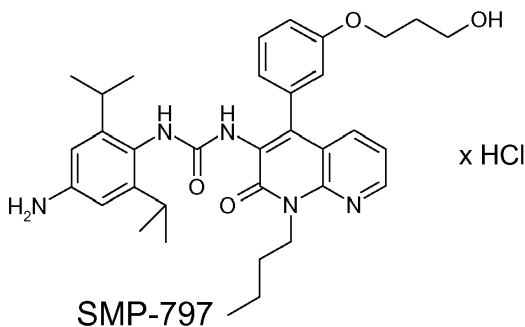
Oleoil-estrone



KB-2115

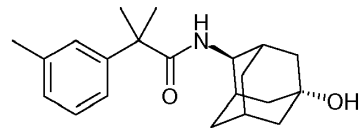


KCP-265

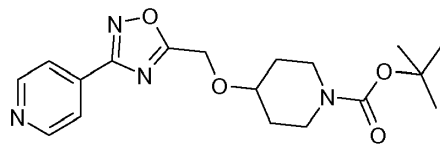


SMP-797

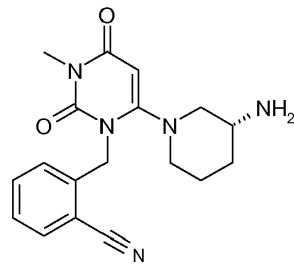
x HCl



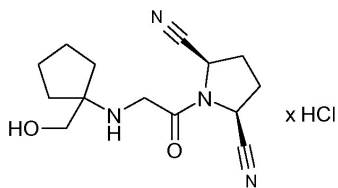
JNJ-25918646



PSN-632408

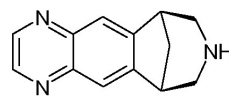


SYR-322

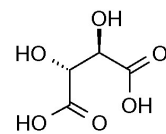


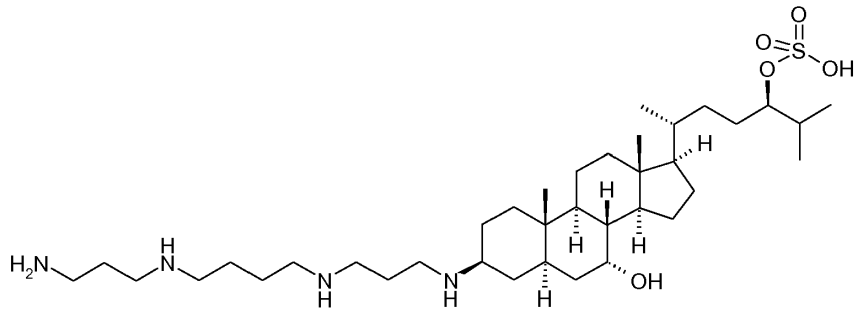
DP-893

x HCl

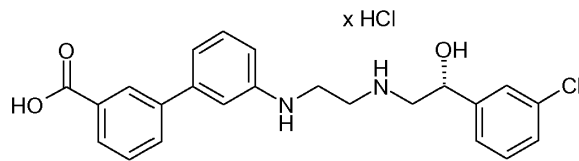


Tartrato de Vareniclina



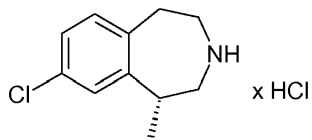


Trodusquemina

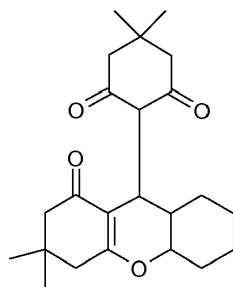


Solabegron

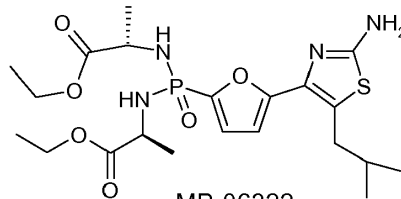
5



Hidrocloruro de lorcaserina

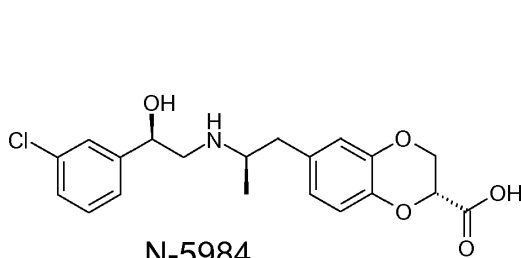


L-152804

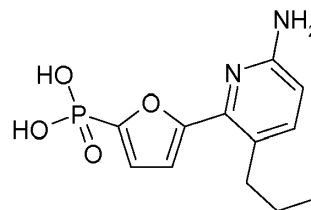


MB-06322
CS-917

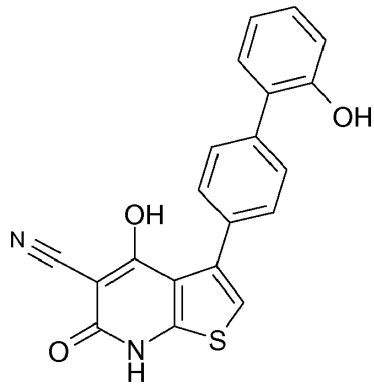
10



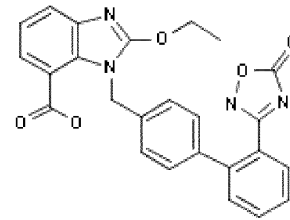
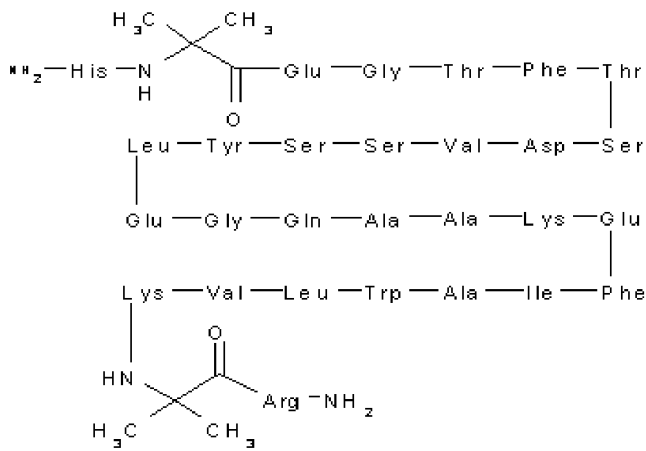
N-5984



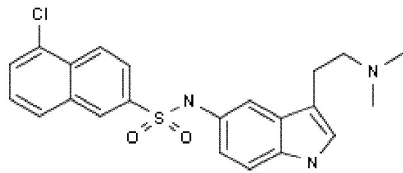
MB-07803



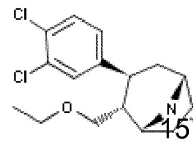
A-769662



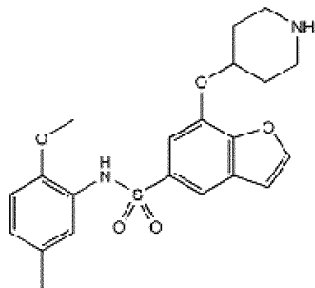
TAK-536



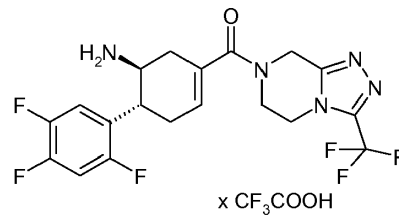
E-6837



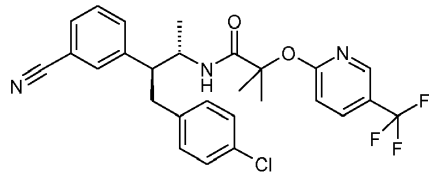
tesofensina



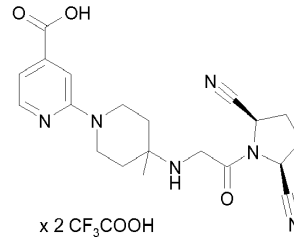
BVT-74316



ABT-341

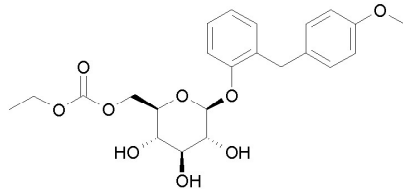


MK-0364

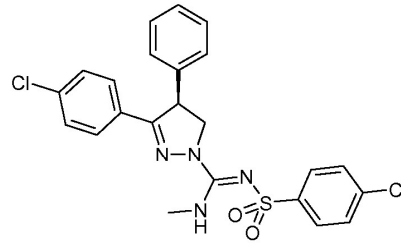


x 2 CF₃COOH

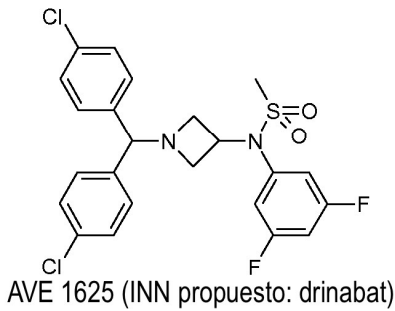
ABT-279



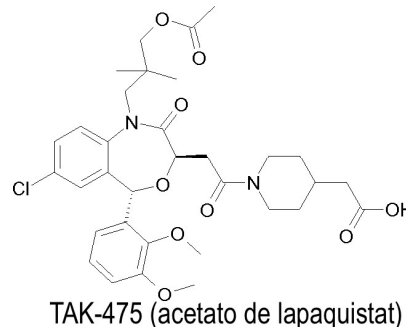
sergliflozina



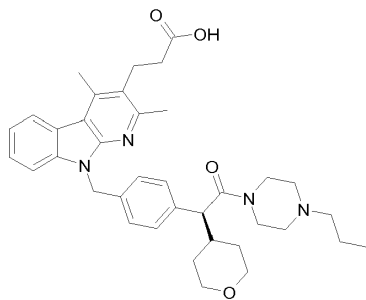
SLV-319



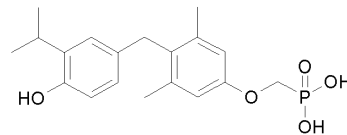
AVE 1625 (INN propuesto: drinabat)



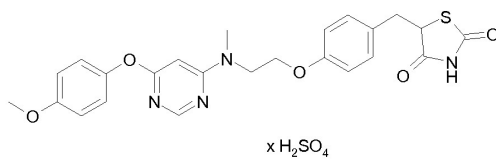
TAK-475 (acetato de lapaquistat)



AS-1552133

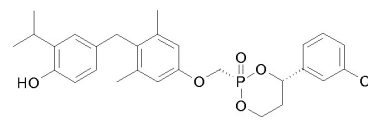


MB-07344

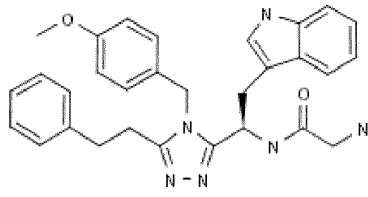


x H₂SO₄

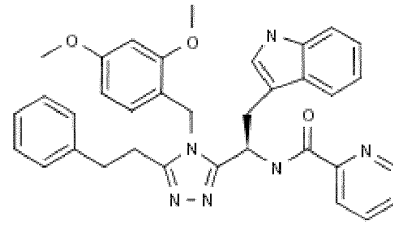
CKD-501 (sulfato de lobeglitazona)



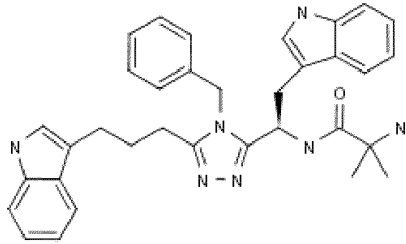
MB-07811



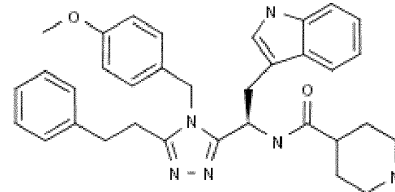
JMV-2959



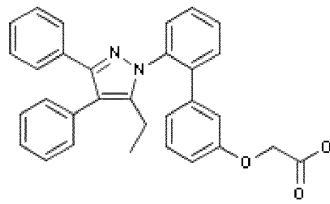
JMV-3002



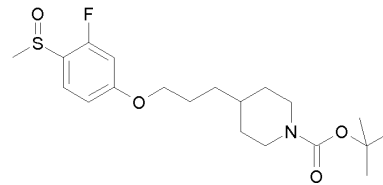
JMV-2810



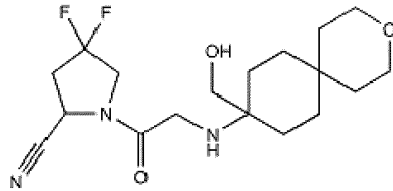
JMV-2951



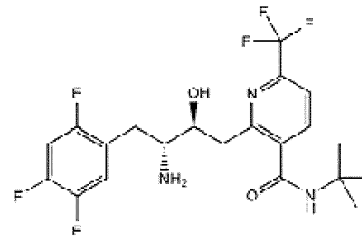
BMS-309403



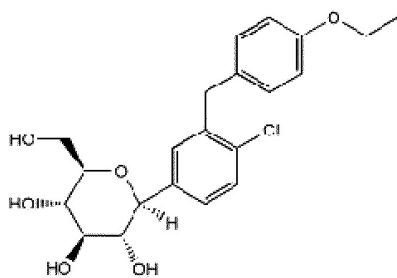
PSN-119-1



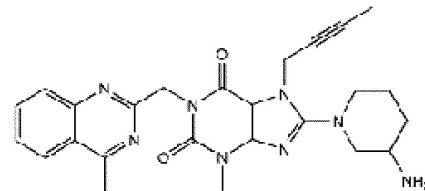
S-40755



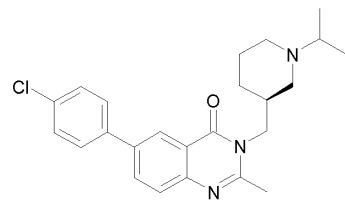
LY-2463665



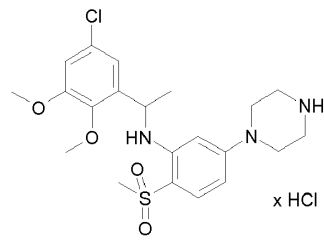
dapaglifozina, BMS-512148



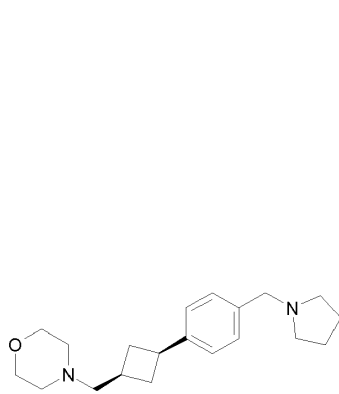
BI-1356



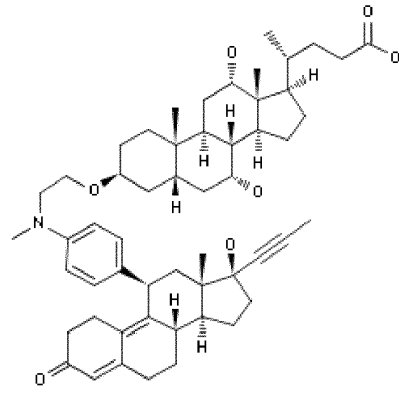
YIL-870



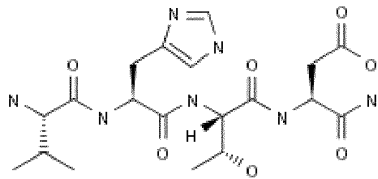
PRX-07034



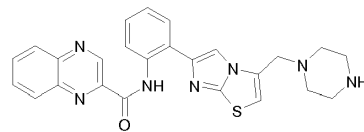
PF-00389027



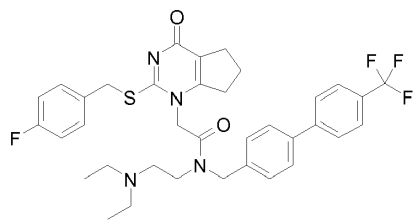
KB-3305



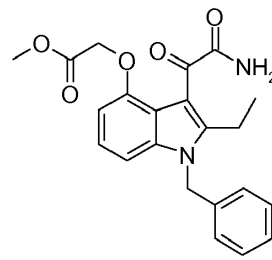
ISF-402



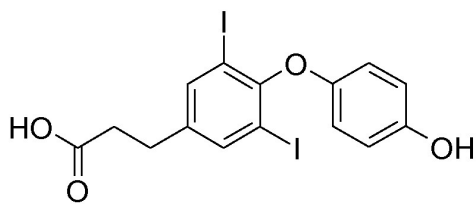
SRT-1720



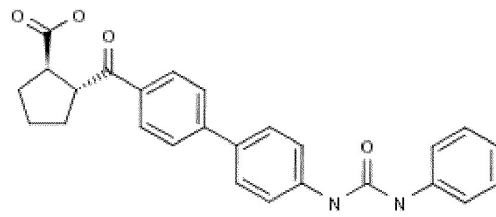
darapladib



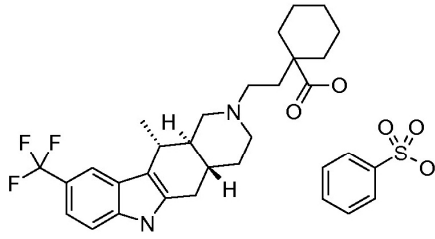
A-002



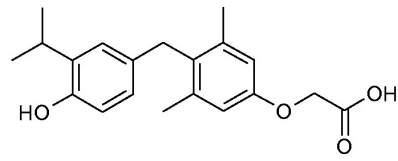
DITPA



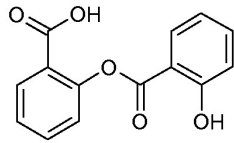
inhibidor de DGAT-1 de WO2007137103



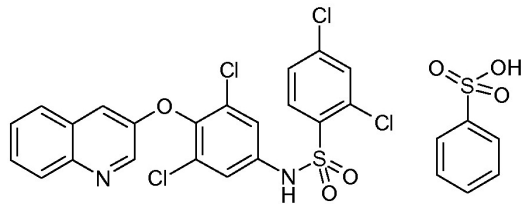
AMG-071



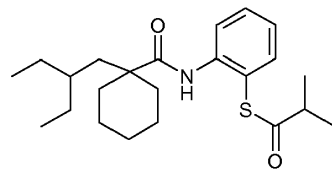
sobetiroma



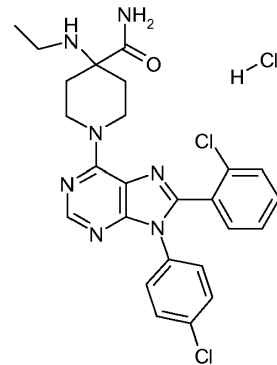
salsalato



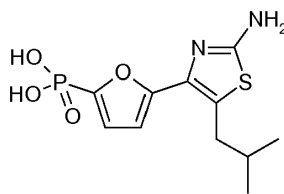
INT-131



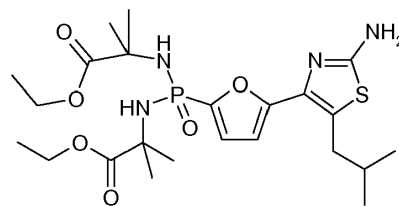
dalcetrapib



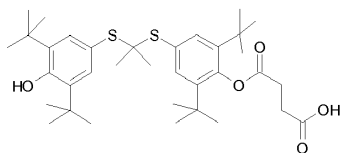
otenabant



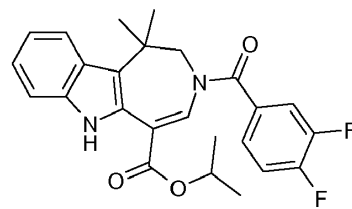
MB-07229



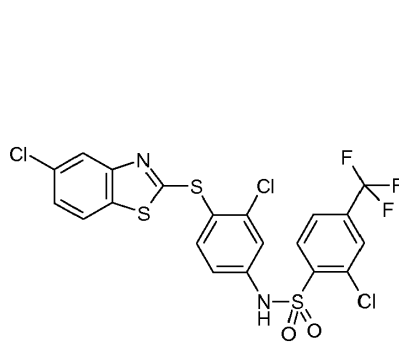
MB-07803



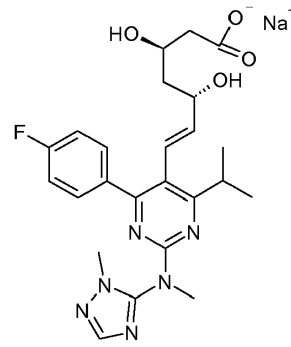
succinobucol



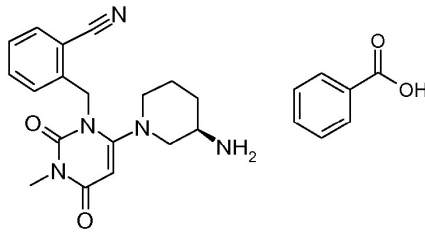
WAY-362450



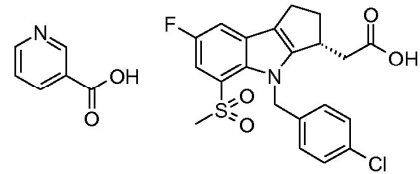
T-2384



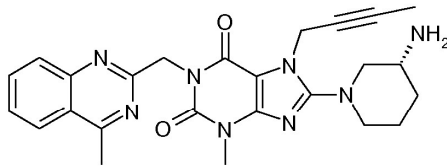
BMS-644950



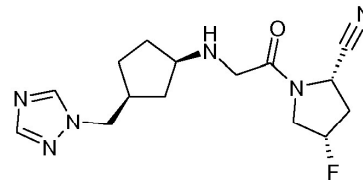
benzoato de alogliptina



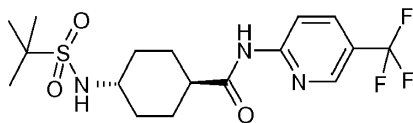
ácido nicotínico / laropirant



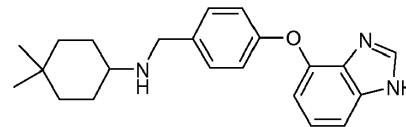
linagliptina



melogliptina

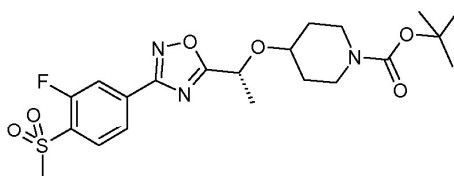


velneperit

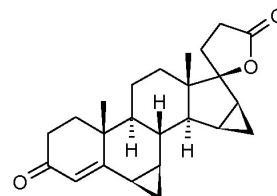


GSK-982

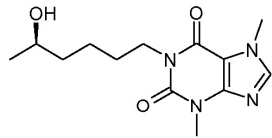
5



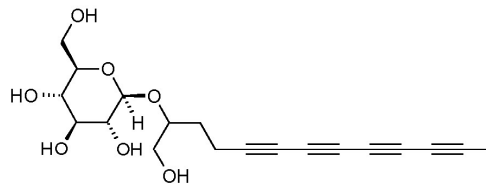
PSN-119-2



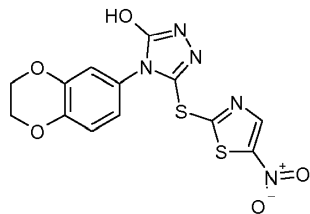
drospirenona



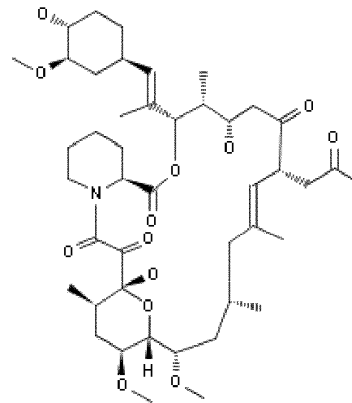
lisofilina



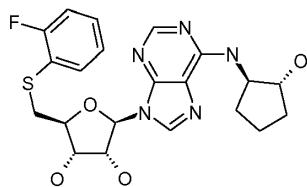
citopiloína



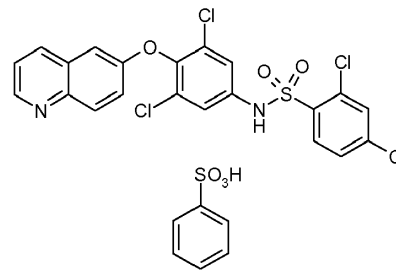
BI-78D3



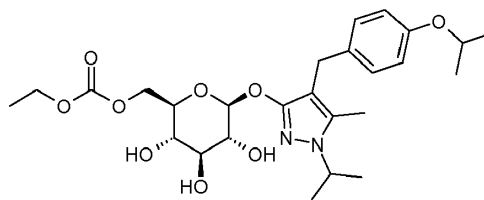
FK-1706



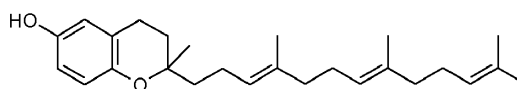
CVT-3619



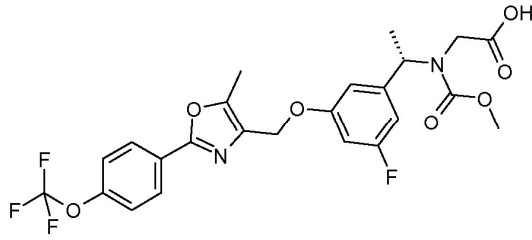
INT-131



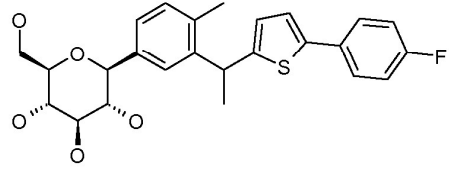
remoglifozina



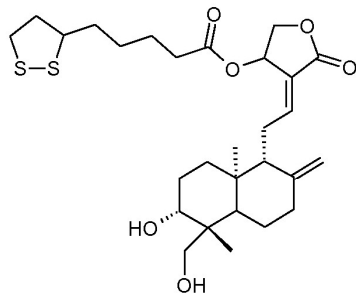
tocotrienol



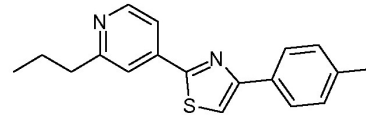
BMS-759509



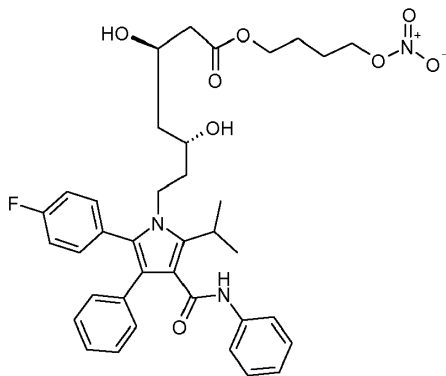
canagliflozina



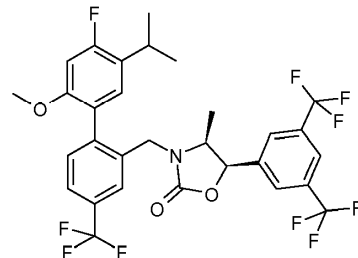
1-alfa-lipolil-andrografolida (AL-1)



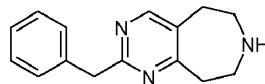
fatostatina



NCX-6560



anacetrapib



PF-3246799

5

También son adecuados los siguientes ingredientes activos para las preparaciones combinadas:

todos los antiepilépticos especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 15;

todos los antihipertensivos especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 17;

10 todos los hipotónicos especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 19;

todos los anticoagulantes especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 20;

todos los fármacos para la arteriosclerosis especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 25;

todos los receptores β , bloqueantes de canales del calcio e inhibidores del sistema renina-angiotensina especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 27;

5 todos los diuréticos y fármacos promotores de la perfusión especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 36 y 37;

todos los fármacos contra la abstinencia/fármacos para el tratamiento de trastornos adictivos especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 39;

todos los fármacos coronarios y los fármacos gastrointestinales especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 55 y 60;

10 todos los fármacos contra la migraña, las preparaciones para la neuropatía y fármacos para el enfermedad de Parkinson especificados en the Rote Liste 2011, capítulo 61, 66 y 70.

Se apreciará que se considera que cualquier combinación adecuada de los compuestos de la invención con uno o más de los susodichos compuestos y opcionalmente una o más de otras sustancias farmacológicamente activas estará cubierta dentro del alcance de protección conferido por la presente invención.

15 Composiciones farmacéuticas

Los moduladores de APJ se pueden administrar a animales, en particular a mamíferos incluyendo seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, mezclados entre sí o en la forma de composiciones farmacéuticas. La administración se puede llevar a cabo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos, comprimidos revestidos con película, comprimidos revestidos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones incluyendo soluciones acuosas, alcohólicas y aceitosas, zumos, gotas, jarabes, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección o infusión subcutánea, intramuscular o intravenosa, en particular soluciones acuosas.

25 Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden estar en la forma de unidades de separadas, por ejemplo cápsulas, obleas, pastillas para chupar o comprimidos, conteniendo cada uno de los cuales una cantidad definida del compuesto de fórmula I; como polvos o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Estas composiciones se pueden preparar, como ya se ha mencionado, mediante cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se ponen en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). Las composiciones se producen generalmente mediante la mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un líquido y/o un vehículo sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se conforma si es necesario. Así, por ejemplo, un comprimido se puede producir al comprimir o moldear un polvo o gránulos del compuesto, cuando sea apropiado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos en forma comprimida se pueden producir al comprimir el compuesto en una forma que fluye libremente tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea apropiado mezclados con un aglutinante, un deslizante, un diluyente inerte y/o uno (o más) tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden producir al moldear el compuesto, que está en forma de polvo y se ha humedecido con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

40 Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden pastillas para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un saborizante, típicamente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

45 Las formulaciones revestidas y las formulaciones de liberación lenta revestidas, especialmente las formulaciones resistentes a los ácidos y los jugos gástricos, también pertenecen al entramado de la invención. Revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal están preferiblemente en la forma de supositorios de una sola dosis. Estos se pueden producir al mezclar un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y conformar la mezcla resultante.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Preferiblemente, estas preparaciones se administran intravenosamente, aunque la administración también puede tener lugar mediante inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden producir preferiblemente al mezclar el compuesto con agua y hacer la solución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención contienen generalmente de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

10 Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas, tinturas, pulverizaciones, polvos o sistemas terapéuticos transdérmicos, o administración por inhalación, por ejemplo en la forma de pulverizaciones nasales o mezclas en aerosol, o formas tales como microcápsulas, implantes o varillas.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso tópico sobre la piel están preferiblemente en la forma de pomada, crema, loción, pasta, pulverización, aerosol o aceite. Los vehículos usados pueden ser vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

20 También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en la forma de parches individuales que son adecuados para el contacto estrecho a largo plazo con la epidermis del paciente. Tales parches contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa que está tamponada según sea apropiado, disuelto y/o dispersado en un adhesivo o dispersado en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Una opción particular es que el ingrediente activo sea liberado mediante electrotransporte o iontoforesis según se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

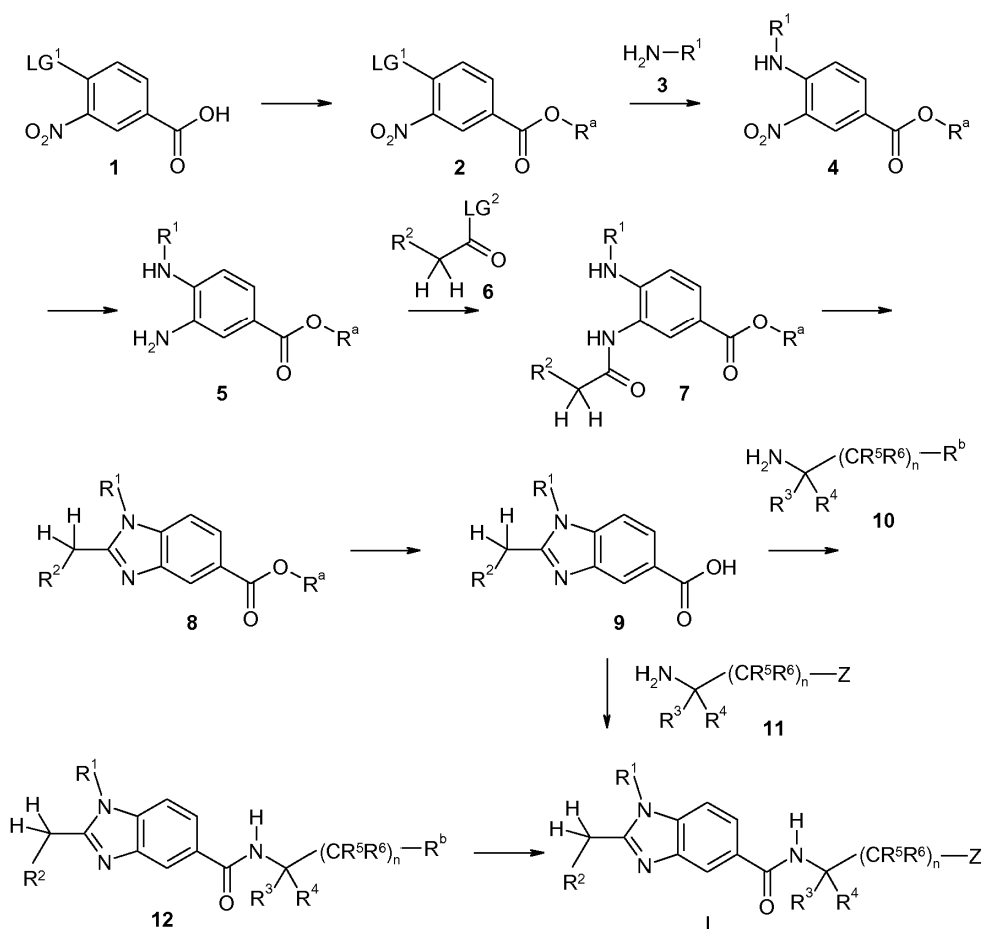
25 Los moduladores de APJ se pueden usar adicionalmente en sistemas para el aporte local de fármacos, por ejemplo en endoprótesis vasculares para prevenir o reducir la reestenosis en la endoprótesis o al aplicarlos localmente por medio de un catéter. La forma de administración apropiada depende, entre otras cosas, de la enfermedad que se va a tratar y de su gravedad.

30 La dosificación de moduladores de APJ para alcanzar el efecto terapéutico deseado depende de un número de factores, por ejemplo el compuesto específico elegido, el uso pretendido, el modo de administración y el estado clínico del paciente. La dosis diaria está generalmente en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones para infusión adecuadas para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 100 mg, típicamente de 1 ng a 100 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Así, las ampollas para inyecciones pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis administrables oralmente, por ejemplo comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1.000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para el tratamiento de las susodichas afecciones, los propios compuestos de la fórmula I se pueden usar como el compuesto, pero preferiblemente están presentes con un vehículo compatible en la forma de una composición farmacéutica. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y no sea nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos y se formula preferiblemente con el compuesto como una dosis individual, por ejemplo como un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Asimismo, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir mediante uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que consisten esencialmente en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

35 40 45 50 Otra materia de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos, por los que se pueden obtener los compuestos y que se esbozan en lo siguiente.

55 La invención se refiere además a los siguientes procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se describe en el Esquema 1



Esquema 1

que comprende

- 5 a) la protección de un ácido de fórmula 1 para formar un éster de fórmula 2,
- b) la sustitución de un grupo de salida de un compuesto de fórmula 2 con una amina de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 4,
- c) la reducción del grupo nitro de la fórmula 4 hasta un compuesto de fórmula 5,
- d) la reacción de un compuesto de fórmula 5 con un compuesto de fórmula 6 para formar una amida de fórmula 7
- 10 e) la ciclación de un compuesto de fórmula 7 hasta un bencimidazol de fórmula 8,
- f) la escisión del éster de fórmula 8 para formar un ácido de fórmula 9,
- g) el acoplamiento de un ácido fórmula 9 con un aminocompuesto de fórmula 10 hasta una amida de fórmula 12 y
- h) la conversión de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula I, o alternativamente,

el acoplamiento de un ácido de fórmula 9 con un aminocompuesto de fórmula 11 hasta un compuesto de fórmula I;

15 en donde en los compuestos de las fórmulas 1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , n y Z se definen como en la fórmula I,

20 R^a es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o $-CH_2$ -fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo,

R^b es CO₂R^c, siendo R^c alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o -CH₂-fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo,

5 LG¹ es un grupo de salida, que puede sufrir sustitución aromática nucleófila con una amina, p. ej. F, Cl, Br, CN, OMs, OTf u OTs y

LG² es OH o un grupo de salida, que puede sufrir sustitución nucleófila con una amina aromática, p. ej. alcoxi (C₁-C₄), F, Cl, Br u OC(O)-alquilo(C₁-C₄)-, o -pentafluorofenoxi.

10 La protección de un ácido de fórmula 1 para formar un éster de fórmula 2 es bien conocida de por sí para el experto y se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar según con, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1994 o T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1999), preferiblemente la protección se consigue al hacer reaccionar el ácido de fórmula 1 con el alcohol respectivo bajo condiciones ácidas para obtener un éster metílico o etílico.

20 La sustitución de un grupo de salida de un compuesto de fórmula 2 con una amina de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 4 se lleva a cabo generalmente bajo condiciones netas o en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base adicional, por ejemplo una base amínica tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina o un bicarbonato, carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como, 25 hidrogenocarbonato, carbonato o hidróxido de sodio, potasio o litio o carbonato de cesio. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 250°, más preferiblemente de 20°C a 150 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min. a 6 días, preferiblemente de 15 min. a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

30 La reducción del grupo nitro de la fórmula 4 hasta un compuesto de fórmula 5 se lleva a cabo generalmente en presencia de un catalizador adecuado, p. ej. un catalizador de paladio o de níquel Raney o un complejo de paladio homogéneo, bien bajo atmósfera de hidrógeno, habitualmente a presión ambiente o a presión elevada hasta 50 bar, preferiblemente a presiones de hasta 5 bar, o en presencia de una fuente de hidrógeno diferente tal como ácido fórmico en un disolvente adecuado, preferiblemente un alcohol, tal como metanol, etanol o propanol, o un éster, tal como acetato de etilo o butanoato de etilo, un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o mezclas de disolventes a temperaturas de reacción de 0°C a 35 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 60°C, con tiempos de reacción generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido, o alternativamente se lleva a cabo en presencia de cloruro de estaño(II) en un disolvente adecuado tal como un éster, p. ej. acetato de etilo o butanoato de etilo, a temperaturas de reacción de 40 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 80°C, con tiempos de reacción generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

45 La reacción de un compuesto de fórmula 5 con un compuesto de fórmula 6, en el que LG² es OH, para formar una amida de fórmula 7 se lleva a cabo generalmente en presencia de agentes activadores, tales como CDI, DCC, EDC, HOAt, HOBt, HATU, TOTU, TBTU, BEP, PyBOP o combinaciones de los mismos, y opcionalmente una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina, en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 200°C, preferiblemente de -20°C a 80°, más preferiblemente de 0°C a 20 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido. Los ácidos de fórmula 6 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo sus sales sódicas. En tanto sea aplicable y a menos que se indique otra cosa, se aplica a todos los compuestos ácidos o básicos que se presentan en la preparación de los compuestos de la fórmula I que puedan estar presentes en forma de sus sales. La reacción de un compuesto de fórmula 5 con un compuesto de fórmula 6, en el que LG² es un grupo de salida, que puede sufrir sustitución nucleófila con una amina aromática, p. ej. alcoxi (C₁-C₄), F, Cl, Br u OC(O)-alquilo(C₁-C₄), o -pentafluorofenoxi, generalmente se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes y 60 opcionalmente en presencia de una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 0°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 100 °C.

El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

5 La ciclación de un compuesto de fórmula 7 hasta un bencimidazol de fórmula 8 se realiza generalmente bajo condiciones netas o en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, preferiblemente en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, más preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico en dioxano anhidro, la temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 250°, más preferiblemente de 80°C a 200 °C y el tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 6 días, preferiblemente de 5 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

15 La escisión del éster de fórmula 8 para formar un ácido de fórmula 9 se puede realizar mediante métodos conocidos por los expertos y se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar según, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1994 o T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1999), preferiblemente al hacer reaccionar el éster de fórmula 8 con ácidos acuosos, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o con bases acuosas, tales como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como carbonato o hidróxido de sodio, potasio o litio o carbonato de cesio, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, tal como un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano o un alcohol, tal como metanol, etanol o propanol, o mezclas de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 100 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

25 El acoplamiento de un ácido de fórmula 9 con un aminocompuesto de fórmula 10 hasta una amida de fórmula 12 se realiza generalmente en presencia de agentes activadores, tales como CDI, DCC, EDC, HOAt, HOBt, HATU, TOTU, TBTU, BEP, PyBOP o combinaciones de los mismos, y opcionalmente una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 200°C, preferiblemente de 20°C a 80°, más preferiblemente de 0°C a 20°C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido. Los ácidos de fórmula 9 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo sus sales sódicas. También se pueden transformar en un derivado activado antes del acoplamiento con la amina, por ejemplo en un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, mediante transformaciones estándar. Las aminas de fórmula 10 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo como sales de hidrocloreuro o triflato, en cuyo caso habitualmente se añade a la reacción un equivalente adicional de la base.

La conversión de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula I se puede realizar en una etapa o en varias etapas, dependiendo del significado de los grupos R^b y Z.

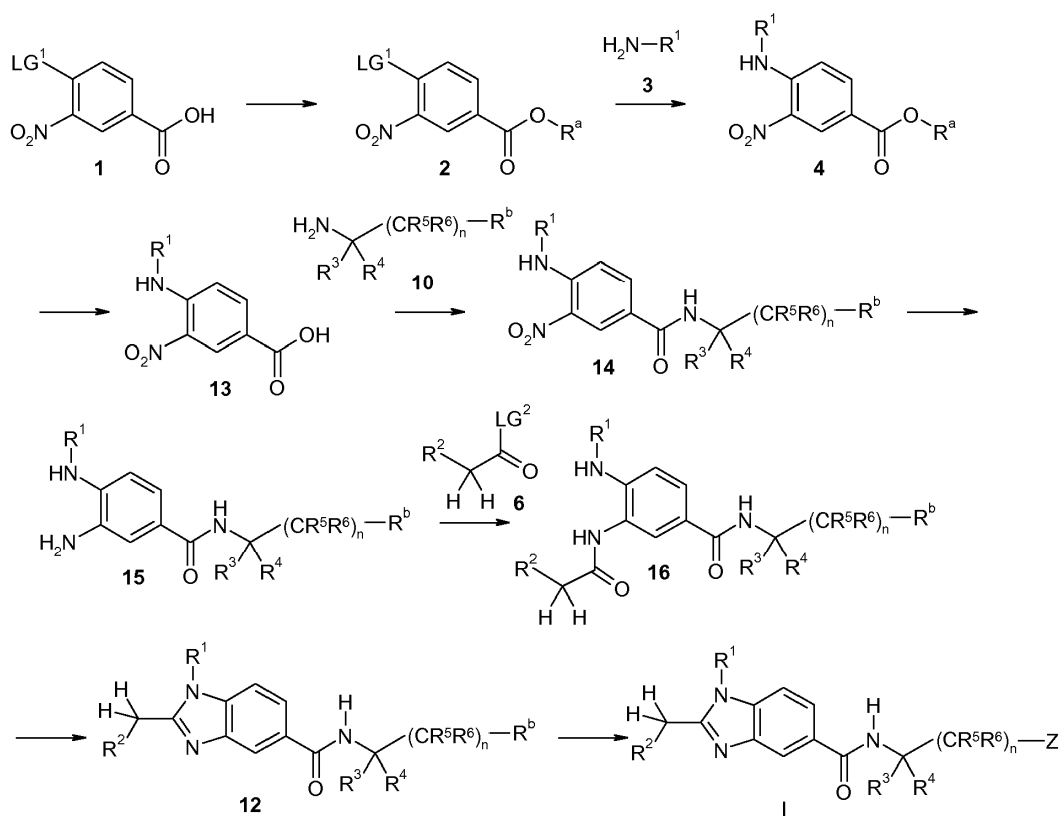
45 Si R^b es COR^c, siendo R^c alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o -CH₂-fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo, y Z es CO₂H, la conversión de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula I se puede realizar mediante métodos conocidos por los expertos y se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar según, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1994 o T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1999), preferiblemente al hacer reaccionar el éster de fórmula 8 con ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, o con bases acuosas, tales como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como carbonato o hidróxido de sodio, potasio o litio o carbonato de cesio, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, tal como un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano o un alcohol, tal como metanol, etanol o propanol, o mezclas de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 100 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

60 Si R^b es CO₂R^c, siendo R^c alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o -CH₂-fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo, y Z es CONR⁷R⁸, la conversión de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula I se puede realizar en varias etapas. La primera etapa consiste en la escisión del éster de fórmula 12 según se describe inmediatamente antes, seguido por una reacción con una amina HNR^{7a}R^{8a}, en donde R^{7a} y R^{8a}, independientemente entre sí, bien se definen como los grupos R⁷ y R⁸ en los compuestos de fórmula I o bien son precursores de los grupos R⁷ y R⁸ en la fórmula I, por ejemplo pueden contener grupos funcionales en forma protegida o grupos funcionales que se pueden convertir para obtener los

5 grupos finales R^7 y R^8 . Esta reacción con una amina $HNR^{7a}R^{8a}$ se realiza generalmente en presencia de agentes activadores, tales como CDI, DCC, EDC, HOAt, HOBt, HATU, TOTU, TBTU, BEP, PyBOP o combinaciones de los mismos, y opcionalmente una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 200°C , preferiblemente de -20°C a 80° , más preferiblemente de 0°C a 20°C . El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido. El producto resultante puede ser ya un compuesto de fórmula I, si R^{7a} es R^7 y R^{8a} es R^8 . Si el producto resultante no es todavía un compuesto de fórmula I, se puede transformar en un compuesto de fórmula I dependiendo del significado de los grupos R^{7a} y R^{8a} . Si los grupos R^{7a} y/o R^{8a} contienen grupos protectores que se pueden escindir mediante hidrogenación, p. ej. un grupo bencilo o un grupo 4-metoxibencilo, la transformación en un compuesto de fórmula I puede ser una hidrogenación catalítica o una hidrogenación por transferencia. Si los grupos R^{7a} y/o R^{8a} contienen grupos protectores que se pueden escindir mediante tratamiento con ácido, p. ej. un grupo terc-butilo, la transformación en un compuesto de fórmula I puede ser una desprotección ácida. Si los grupos R^{7a} y/o R^{8a} contienen grupos protectores que se pueden escindir mediante el tratamiento con una base, p. ej. un éster metílico o etílico, la transformación en un compuesto de fórmula I puede ser una hidrólisis básica. Todas las reacciones de desprotección usadas en las transformaciones descritas anteriormente de precursores de compuestos de fórmula I, en los que los grupos R^{7a} y/o R^{8a} contienen grupos protectores, en compuestos de fórmula I son conocidas de por sí para los expertos y se pueden llevar a cabo bajo condiciones estándar según, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1994 o T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1999).

25 Alternativamente, el acoplamiento de un ácido de fórmula 9 con un aminocompuesto de fórmula 11 puede dar directamente como resultado un compuesto de fórmula I. Esta transformación se realiza generalmente en presencia de agentes activadores, tales como CDI, DCC, EDC, HOAt, HOBt, HATU, TOTU, TBTU, BEP, PyBOP o combinaciones de los mismos, y opcionalmente una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 200°C , preferiblemente de -20°C a 80° , más preferiblemente de 0°C a 20°C . El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se describe en el Esquema 2



Esquema 2

que comprende

- 5 a) la protección de un ácido de fórmula 1 para formar un éster de fórmula 2,
- b) la sustitución de un grupo de salida de un compuesto de fórmula 2 con una amina de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 4,
- c) la escisión de un éster de fórmula 4 hasta un ácido de fórmula 13,
- d) la reacción de un compuesto de fórmula 13 con una amina de fórmula 10 para formar una amida de fórmula 14,
- 10 e) la reducción del grupo nitro de un compuesto de fórmula 14 hasta un compuesto de fórmula 15,
- f) la reacción de un compuesto de fórmula 15 con un compuesto de fórmula 6 para formar una amida de fórmula 16,
- g) la ciclación de un compuesto de fórmula 16 hasta un bencimidazol de fórmula 12,
- h) la conversión de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula I,

15 en donde en los compuestos de las fórmulas 1, 2, 3, 4, 6, 10, 12, 13, 14, 15 y 16, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n y Z se definen como en la fórmula I,

R^a es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o -CH₂-fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo,

20 R^b es CO₂R^c, siendo R^c alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o -CH₂-fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo,

LG¹ es a grupo de salida, que puede sufrir sustitución aromática nucleófila con una amina, p. ej. F, Cl, Br, CN, OMs, OTf u OTs y

LG² es OH o un grupo de salida, que puede sufrir sustitución nucleófila con una amina aromática, p. ej. alcoxi (C₁-C₄), F, Cl, Br u OC(O)-alquilo(C₁-C₄) o -pentafluorofenoxi.

5 La protección de un ácido de fórmula 1 para formar un éster de fórmula 2 se puede realizar mediante métodos conocidos por los expertos y se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar según, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1994 o T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1999), preferiblemente al hacer reaccionar el ácido de fórmula 1 con el alcohol respectivo bajo condiciones ácidas.

10 La sustitución de un grupo de salida de un compuesto de fórmula 2 por una amina de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 4 se lleva a cabo generalmente bajo condiciones netas o en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes, se lleva a cabo
15 preferiblemente en presencia de una base adicional, por ejemplo una base de amina tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina o un bicarbonato, carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como hidrogenocarbonato, carbonato o hidróxido de sodio, potasio o litio o carbonato de cesio. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 250°, más preferiblemente de 20°C a 150 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

25 La escisión del éster de fórmula 4 para formar un ácido de fórmula 13 se puede realizar mediante métodos conocidos por los expertos y se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar según, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1994 o T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1999), preferiblemente al hacer reaccionar el éster de fórmula 4 con ácidos acuosos, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o con bases acuosas, tales como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como carbonato o hidróxido de sodio, potasio o litio o carbonato de cesio, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, tal como un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano o un alcohol, tal como metanol, etanol o propanol, o mezclas de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 100 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

35 El acoplamiento de un ácido de fórmula 13 con un aminocompuesto de fórmula 10 hasta una amida de fórmula 14 se realiza generalmente en presencia de agentes activadores, tales como CDI, DCC, EDC, HOAt, HOBt, HATU, TOTU, TBTU, BEP, PyBOP o combinaciones de los mismos, y opcionalmente una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 200°C, preferiblemente de -20°C a 80°, más preferiblemente de 0°C a 20 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido. Los ácidos de fórmula 13 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo sus sales sódicas. También se pueden transformar en un derivado activado antes del acoplamiento con la amina, por ejemplo en un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, mediante transformaciones estándar. Las aminas de fórmula 10 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo como sales de hidrocioruro o triflato, en cuyo caso
50 habitualmente se añade a la reacción un equivalente adicional de la base.

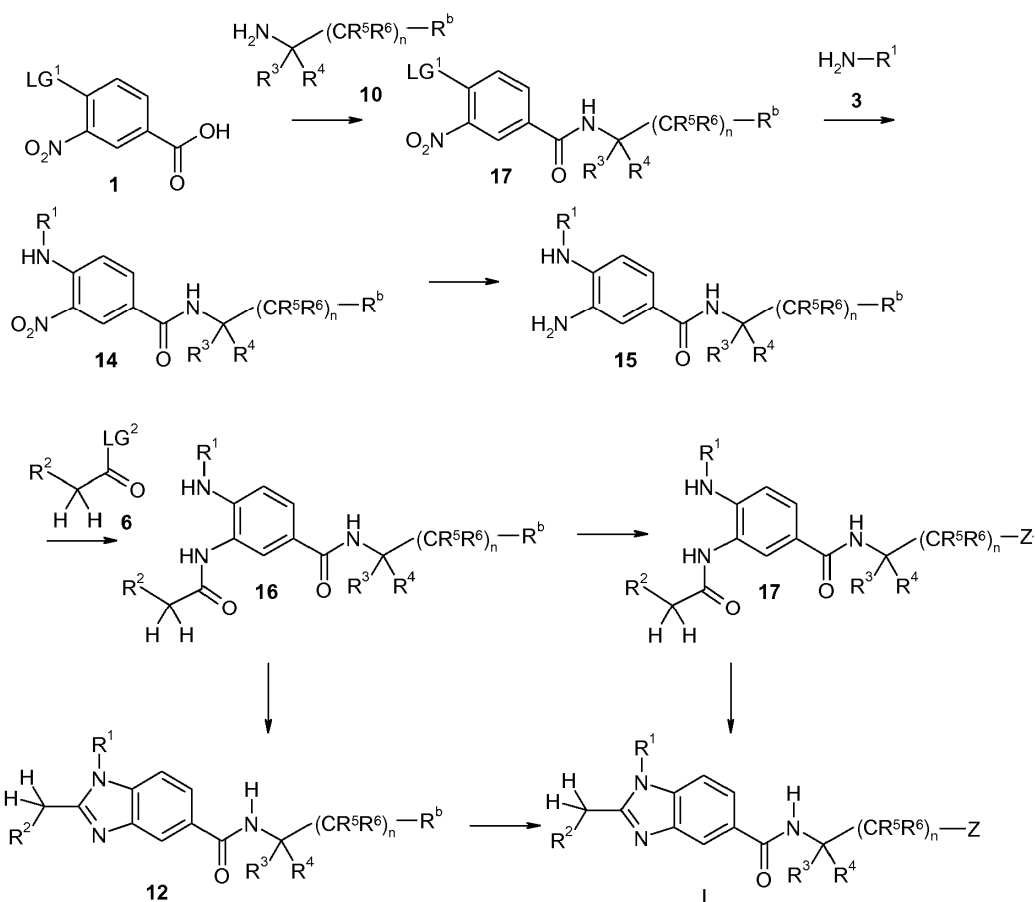
La reducción del grupo nitro de fórmula 14 hasta un compuesto de fórmula 15 se lleva a cabo generalmente en presencia de un catalizador adecuado, p. ej. un catalizador de paladio o un catalizador de níquel Raney o un complejo de paladio homogéneo, bien bajo atmósfera de hidrógeno, habitualmente a presión ambiente o a presión elevada hasta 50 bar, preferiblemente a presiones de hasta 5 bar, o bien en presencia de una fuente de hidrógeno diferente tal como ácido fórmico en un disolvente adecuado, preferiblemente un alcohol, tal como metanol, etanol o propanol, o un éster, tal como acetato de etilo o butanoato de etilo, un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o mezclas de disolventes, a temperaturas de reacción de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 60 °C, con tiempos de
60 reacción generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido, o alternativamente se lleva a cabo en presencia de cloruro de estaño(II) en un disolvente adecuado tal como un éster, p. ej. acetato de etilo o butanoato de etilo, a temperaturas de reacción de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 80 °C, con tiempos de
65 reacción generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

5 La reacción de un compuesto de fórmula 15 con un compuesto de fórmula 6, en el que LG² es OH, para formar una amida de fórmula 16 se lleva a cabo generalmente en presencia de agentes activadores, tales como CDI, DCC, EDC, HOAt, HOBt, HATU, TOTU, TBTU, BEP, PyBOP o combinaciones de los mismos, y opcionalmente una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 200°C, preferiblemente de -20°C a 80°, más preferiblemente de 0°C a 20 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido. Los ácidos de fórmula 6 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo sus sales sódicas. La reacción de un compuesto de fórmula 15 con un compuesto de fórmula 6, en el que LG² es un grupo de salida, que puede sufrir sustitución nucleófila con una amina aromática, p. ej. alcoxi (C₁-C₄), F, Cl, Br u OC(O)-alquilo(C₁-C₄) o -pentafluorofenoxi, generalmente se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes y opcionalmente en presencia de una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 0°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 100 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

25 La ciclación de un compuesto de fórmula 16 hasta un bencimidazol de fórmula 12 se realiza generalmente bajo condiciones netas o en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, preferiblemente en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, más preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico en dioxano anhidro, la temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 250°, más preferiblemente de 80°C a 200 °C y el tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 6 días, preferiblemente de 5 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

35 La conversión de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula I se puede realizar como se describió para la secuencia de reacción del Esquema 1.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se describe en el Esquema 3



Esquema 3

que comprende

- 5 a) la reacción de un compuesto de fórmula 1 con una amina de fórmula 10 para formar una amida de fórmula 17,
- b) la sustitución de un grupo de salida de un compuesto de fórmula 17 por una amina de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 14,
- c) la reducción del grupo nitro de la fórmula 14 hasta un compuesto de fórmula 15,
- d) la reacción de un compuesto de fórmula 15 con un compuesto de fórmula 6 para formar una amida de fórmula 16,
- 10 e) la ciclación de un compuesto de fórmula 16 hasta un bencimidazol de fórmula 12, y
- f) la conversión de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula I,

o, alternativamente, la conversión de un compuesto de fórmula 16 en un compuesto de fórmula 17 y posteriormente la ciclación de un compuesto de fórmula 17 hasta un compuesto de fórmula I,

- 15 en donde en los compuestos de las fórmulas 1, 3, 6, 10, 12, 14, 15, 16 y 17, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n y Z se definen como en la fórmula I,

R^a es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o -CH₂-fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo,

- 20 R^b es CO₂R^c, siendo R^c alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o -CH₂-fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo, o R^c es un soporte sólido, como una resina de Wang,

LG¹ es un grupo de salida, que puede sufrir una sustitución aromática nucleófila con una amina, p. ej. F, Cl, Br, CN, OMs, OTf u OTs y

5 LG² es OH o a grupo de salida, que puede sufrir sustitución nucleófila con una amina aromática, p. ej. alcoxi (C₁-C₄), F, Cl, Br u OC(O)-alquilo(C₁-C₄) o -pentafluorofenoxi.

10 El acoplamiento de un ácido de fórmula 1 con un aminocompuesto de fórmula 10 hasta una amida de fórmula 17 se realiza generalmente en presencia de agentes activadores, tales como CDI, DCC, EDC, HOAt, HOBt, HATU, TOTU, TBTU, BEP, PyBOP o combinaciones de los mismos, y opcionalmente una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 200°C, preferiblemente de -20°C a 80°, más preferiblemente de 0°C a 20 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido. Los ácidos de fórmula 1 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo sus sales sódicas. También se pueden transformar en un derivado activado antes del acoplamiento con la amina, por ejemplo en un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido, mediante transformaciones estándar. Las aminas de fórmula 10 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo como sales de hidrocioruro o triflato, en cuyo caso habitualmente se añade a la reacción un equivalente adicional de la base.

25 La sustitución de un grupo de salida de un compuesto de fórmula 17 por una amina de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 14 se lleva a cabo generalmente bajo condiciones netas o en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base adicional, por ejemplo una base de amina tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina o un bicarbonato, carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal hidrogenocarbonato, carbonato o hidróxido de sodio, potasio o litio carbonato de cesio. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 250°, más preferiblemente de 20°C a 150 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

35 La reducción del grupo nitro de fórmula 14 hasta un compuesto de fórmula 15 se lleva a cabo generalmente en presencia de un catalizador adecuado, p. ej. un catalizador de paladio o un catalizador de níquel Raney o un complejo de paladio homogéneo, bien bajo atmósfera de hidrógeno, habitualmente a presión ambiente o a presión elevada hasta 50 bar, preferiblemente a presiones de hasta 5 bar, o bien en presencia de una fuente de hidrógeno diferente tal como ácido fórmico en un disolvente adecuado, preferiblemente un alcohol, tal como metanol, etanol o propanol, o un éster, tal como acetato de etilo o butanoato de etilo, un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o mezclas de disolventes a temperaturas de reacción de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 60 °C, con tiempos de reacción generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido, o alternativamente se lleva a cabo en presencia de cloruro de estaño(II) en un disolvente adecuado tal como un éster, p. ej. acetato de etilo o butanoato de etilo, a temperaturas de reacción de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 80 °C, con tiempos de reacción generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

50 La reacción de un compuesto de fórmula 15 con un compuesto de fórmula 6, en el que LG² es OH, para formar una amida de fórmula 16 se lleva a cabo generalmente en presencia de agentes activadores, tales como CDI, DCC, EDC, HOAt, HOBt, HATU, TOTU, TBTU, BEP, PyBOP o combinaciones de los mismos, y opcionalmente una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 200°C, preferiblemente de -20°C a 80°, más preferiblemente de 0°C a 20 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido. Los ácidos de fórmula 6 se pueden someter a la reacción en forma de sus sales, por ejemplo sus sales sódicas. La reacción de un compuesto de fórmula 15 con un compuesto de fórmula 6, en el que LG² es un grupo de salida, que puede sufrir sustitución nucleófila con una amina aromática, p. ej. alcoxi (C₁-C₄), F, Cl, Br u OC(O)-(C₁-C₄)-alquilo, o -pentafluorofenoxi, se lleva a cabo generalmente en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter

diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, o un éster tal como acetato de etilo o butanoato de etilo o una amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida o N-metil-piridona o en una mezcla de disolventes y opcionalmente en presencia de una base adicional, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 0°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 100 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

La ciclación de un compuesto de fórmula 16 hasta un bencimidazol de fórmula 12 se realiza generalmente bajo condiciones netas o en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, preferiblemente en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, más preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico en dioxano anhidro, la temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 250°, más preferiblemente de 80°C a 200 °C y el tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 6 días, preferiblemente de 5 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

La conversión de un compuesto de fórmula 12 en un compuesto de fórmula I se puede realizar como se describió para la secuencia de reacción del Esquema 1.

Alternativamente, la conversión de un compuesto de fórmula 16 en un compuesto de fórmula 17, en el que R^b es CO₂R^c, siendo R^c alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej. Me, Et, nPr, iPr, n-Bu, sec-Bu o terc-Bu, o -CH₂-fenilo, que puede estar sustituido, p. ej. Bn o para-metoxibencilo, o R^c es un soporte sólido, como una cera de Wang, y Z es CO₂H, se puede realizar mediante métodos conocidos por los expertos y se puede llevar a cabo bajo condiciones estándar según, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Tieme Verlag, Stuttgart, 1994 o T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley, Nueva York, 1999), preferiblemente al hacer reaccionar el éster de fórmula 12 con ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, o con bases acuosas, tales como un carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como carbonato o hidróxido de sodio, potasio o litio o carbonato de cesio, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional, tal como un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano o un alcohol, tal como metanol, etanol o propanol, o mezclas de disolventes. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 150°, más preferiblemente de 20°C a 100 °C. El tiempo de reacción es generalmente de 15 min a 6 días, preferiblemente de 15 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido. Posteriormente, la ciclación de un compuesto de fórmula 17 hasta un compuesto de fórmula I, en el que Z es CO₂H, se realiza generalmente bajo condiciones netas o en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil-terc-butil-éter, dimetoxietano, preferiblemente en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, más preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico en dioxano anhidro, la temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 250°C, preferiblemente de 20°C a 250°, más preferiblemente de 80°C a 200 °C y el tiempo de reacción es generalmente de 5 min a 6 días, preferiblemente de 5 min a 16 h, dependiendo de la composición de la mezcla y el intervalo de temperatura elegido.

Procedimientos alternativos para preparar los compuestos se describen en los ejemplos y también son parte de la invención.

Los compuestos de partida de las fórmulas 1, 3, 6 y 10 están disponibles comercialmente y pueden ser preparados por un experto según procedimientos descritos en la bibliografía.

Otra materia de la presente invención son los nuevos productos intermedios que se presentan en la síntesis de los compuestos de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como productos intermedios. La invención también incluye todas las formas tautómeras de dichos productos intermedio y compuestos de partida. Todas las explicaciones dadas anteriormente y las realizaciones especificadas anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican de forma correspondiente a dichos productos intermedios. Otra materia de la invención son en particular los nuevos productos intermedios específicos divulgados en la presente. Independientemente de si se divulgan como un compuesto libre y/o como una sal específica, son una materia de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales y, si se divulga una sal específica, adicionalmente en la forma de esta sal específica y el la forma de solvatos de cualquiera de ellos.

Todas las reacciones usadas en las síntesis descritas anteriormente de los compuestos de la fórmula I son muy conocidas de por sí para los expertos y se pueden llevar a cabo bajo condiciones estándar según, o análogamente a, procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weil, *Methoden der Organischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Tieme-Verlag, Stuttgart, u *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Nueva York. Si se desea, los compuestos de la fórmula I obtenidos, así como cualesquiera compuestos intermedios, se pueden purificar mediante procedimientos de purificación habituales, por ejemplo mediante recristalización o cromatografía.

Como ya se mencionó, todos los compuestos de partida y productos intermedios empleados en las síntesis descritas anteriormente que contengan un grupo ácido o básico también se pueden emplear en la forma de sus sales, y todos los productos intermedios y los compuestos buscados finales también se pueden obtener en la forma de sus sales. Asimismo, como se mencionó anteriormente, dependiendo de las circunstancias del caso específico, a fin de evitar u

5 avance de una reacción no deseado o reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto, generalmente puede ser necesario o ventajoso bloquear temporalmente grupos funcionales al introducir grupos y protectores y desprotegerlos en una fase posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en la forma de grupos

10 precursores que más tarde se convierten en los grupos funcionales deseados. Como ejemplos de grupos protectores, se pueden mencionar grupos protectores de amino que pueden ser grupos acilo o grupos alquiloxicarbonilo, por ejemplo un grupo terc-butiloxicarbonilo (= Boc) que se puede retirar mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético (= TFA), un grupo benciloicarbonilo que se puede retirar mediante hidrogenación catalítica, o un grupo fluoren-9-ilmetoicarbonilo que se puede retirar mediante tratamiento con piperidina, y grupos

15 protectores de grupos carboxílicos que se pueden proteger como grupos éster, tales como ésteres terc-butílicos que se pueden desproteger mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, o ésteres bencilílicos que se pueden desproteger mediante hidrogenación catalítica. Como un ejemplo de un grupo precursor, se puede mencionar el grupo nitro, que se puede convertir en un grupo amino mediante reducción, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica, o un grupo furano, que se puede convertir en un grupo tetrahidrofurano, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica. Tales estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso específico son conocidos por los expertos.

20 Lista de abreviaturas

tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etil-piridinio	BEP
hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio	PyBoP
diclorometano	DCM
diethylamina	DEA
4-dimetilaminopiridina	DMAP
N,N-diisopropiletilamina	DIPEA
N,N'-diisopropilcarbodiimida	DIC
hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	EDC
N,N-dimetilformamida	DMF
ionización por pulverización electrónica modo positivo	ESI+ o ESI
etanol	EtOH
acetato de etilo	EtOAc
heptano	Hep
cromatografía de líquido a alta presión	HPLC
hora/s	h
1-hidroxiazabenzotriazol	HOAT
1-hidroxibenzotriazol	HOBT
cromatografía de líquidos	LC
metanol	MeOH
espectroscopía de masas	MS
hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio	HATU
preacondicionado	preacond.
iso-propanol	iPrOH
tiempo de retención	Rt
fase inversa	RP
temperatura ambiente	ta
separación	sep.
tetrahidrofurano	THF
triethylamina	TEA
ácido trifluoroacético	TFA

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

25 Cuando compuestos de los ejemplos que contenían un grupo básico se purificaban mediante HPLC en un material en columna en fase inversa (RP), y, como habitualmente, el eluyente era una mezcla de agua, acetonitrilo y ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido fórmico, se obtenían en parte en la forma de la sal por adición de ácido con ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido fórmico, dependiendo de los detalles de la elaboración tales como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos de los ejemplos y sus fórmulas, no se especifica ninguno de tales ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido fórmico contenidos. Asimismo, los

30 compuestos de los ejemplos que contenían un grupo básico se trataron con ácido clorhídrico durante la elaboración, se obtenían en parte como sus sales de ácido clorhídrico, dependiendo de las condiciones de evaporación o liofilización adicionales. En los nombres de los compuestos de los ejemplos y sus fórmulas, no se especifica ninguno de tal ácido clorhídrico contenido.

ES 2 623 528 T3

Descripción de los métodos analíticos de LCMS:

1_1_1:

Agilent 1100, Zorbax, 3,5 uM, 2*50 mm,

A: H₂O+TFA al 0,05%, B: Metanol + TFA al 0,05%,

5 97:3 (0 min) a 80:20 (0,2 min) y a 0:100 (manténgase de 3,7 min a 4,1 min), y a 97:3 (manténgase de 4,11 a 4,60 min)

1,2 ml/min, temperatura de la columna: 50°C

ABI Sciex, API 100, cuadrupolo simple, 1 barrido/segundo, 160 a 800

1_2_1:

10 Agilent 1100, Zorbax, 3,5 uM, 2*50 mm,

A: H₂O+TFA al 0,05%, B: Metanol + TFA al 0,05%,

97:3 (0 min) a 80:20 (0,2 min), y a 0:100 (manténgase de 3,7 min a 4,1 min), y a 97:3 (manténgase de 4,11 a 4,60 min)

1,0 ml/min / TA

15 ABI Sciex, API 100, cuadrupolo simple, 1 barrido/segundo, 160 a 800

2_1_1:

Javelin C18, 2*20 mm (úsense dos columnas), 5u

A: H₂O+TFA al 0,1%, B: CH³CN + TFA al 0,08%,

20 98:2 (manténgase de 0 min a 0,2 min) a 20:80 (5,0 min), y a 0:100 (5,2 min, manténgase de 5,2 min a 5,4 min), y a 98:2 (6,2 min, manténgase de 6,2 min a 6,4 min) 1,0 ml/min/TA

ABI Sciex, API 100, cuadrupolo simple, tiempo de barrido 2 s, 120 a 1000

3_1_1:

25 Merck Chromolith FastGrad. RP-18e, 50x2mm, TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 98:2 (0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98 (3,2 min) a 98:2 (3,3 min) a 98:2 (4 min), 2,0 ml/min; 2,0 ml/min, 50°C; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 175-1500

3_2_1:

Merck Chromolith FastGrad. RP-18e, 50x2mm, TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 98:2 (0,2 min) a 2:98 (2,4 min) a 2:98 (3,2 min) a 98:2 (3,3 min) a 98:2 (4 min), 2,4 ml/min; 2,4 ml/min, 50°C; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 175-1500

30 4_1_1:

Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7u, H₂O+FA al 0,1%:AcN+FA al 0,08% 95:5 (0 min) a 5:95 (1,1 min) a 5:95 (1,7 min) a 95:5 (1,8 min) a 95:5 (2 min), 0,9 ml/min 55°C; Waters SQD Single Quadrupol, tiempo de barrido 0,5 s para la masa 120-1200

ES 2 623 528 T3

5_1_1:

5 Waters XBridge C18 4,6*50 mm; 2,5 u, H₂O+FA al 0,1%:AcN+FA al 0,08% 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3 (5,2 min) a 97:3 (6,5 min); 1,3 ml/min / TA; Waters Ultima Triple Quad MS, tiempo de barrido 0,75 s para la masa 100-1200

5_2_1:

Waters XBridge C18 4,6*50 mm; 2,5u, H₂O+FA al 0,1%:AcN+FA al 0,1% 97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3 (5,2 min) a 97:3 (6,5 min); 1,3 ml/min 45°C; Waters ZQ Single Quadrupol, tiempo de barrido 0,5 s para la masa 100-1200

10 5_3_1:

WatersXBridgeC18, 4,6*50, 2,5μ, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 95:5 (0,2 min) a 5:95 (2,4 min) a 5:95 (3,2 min), a 95:5 (3,3 min) a 95:5 (4,0 min); 1,7 ml/min, 40°C; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 175-1500

5_4_1:

15 WatersXBridgeC18, 4,6*50, 2,5μ, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 95:5 (0,2 min) a 5:95 (2,4 min) a 5:95 (3,5 min), a 95:5 (3,6 min) a 95:5 (4,5 min), 1,7 ml/min, 40°C; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 175-1500

5_5_1:

20 WatersXBridgeC18, 4,6*50, 2,5μ, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 95:5 (0,2 min) a 5:95 (2,4 min) a 5:95 (3,5 min), a 95:5 (3,6 min) a 95:5 (4,5 min), 1,7 ml/min, 50°C; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 175-1500

5_6_1:

25 WatersXBridgeC18, 4,6*50, 2,5μ, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 5:95 (2,6 min) a 5:95 (3,0 min) a 95:5 (3,1 min), a 95:5 (4,0 min), 1,7 ml/min, 40°C; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 175-1500

5_7_1:

WatersXBridgeC18, 4,6*50, 2,5μ, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 95:5 (0,3 min) a 5:95 (3,5 min) a 5:95 (4 min); 1,7 ml/min, 40°C; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 175-1500

6_1_1:

30 YMC-Pack Jsfere H80 33*2,1, 4u, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 5:95 (3,7 min); 1 ml/min; TA; Waters LCT classic TOF-MS, 8-channel Mux, tiempo de barrido 0,15 s para la masa 100-1500

6_2_1:

YMC-Pack Jsfere H80 33*2,1, 4u, H₂O+FA al 0,1%:AcN+FA al 0,08% 95:5 (0 min) a 5:95 (2,5 min); 1,3 ml/min TA; Waters Ultima Triple Cad MS, tiempo de barrido 0,8 s para la masa 100-1200

35 6_2_2:

YMC-Pack Jsfere H80 33*2,1, 4u, H₂O+FA al 0,1%:AcN+FA al 0,08% 95:5 (0 min) a 5:95 (2,5 min); 1,3 ml/min TA; Waters Ultima Triple Cad MS, tiempo de barrido 0,5 s para la masa 100-1200

6_3_1:

YMC-Pack Jsfere H80 33*2,1, 4u, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 5:95 (2,5 min) a 95:5 (3,2 min); 1,3 ml/min TA; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 170-1300

5 6_4_1:

YMC-Pack Jsfere H80 33*2,1, 4u, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 5:95 (2,5 min); 1,3 ml/min TA; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 170-1300

6_5_1:

10 YMC-Pack Jsfere H80 33*2,1, 4u, H₂O+TFA al 0,05%:AcN+TFA al 0,05% 95:5 (0 min) a 95:5 (0,5 min) a 5:95 (3,5 min) a 5:95 (4 min); 1,3 ml/min TA; Waters LCT classic TOF-MS, tiempo de barrido 0,33 s para la masa 175-1500

6_6_1:

YMC-Pack Jsfere H80 33*2,1, 4u, H₂O+TFA al 0,05%:CH₃OH+TFA al 0,05% 98:2 (1 min) a 5:95 (5,0 min) a 5:95 (6,25 min); 1,0 ml/min / TA; Waters LCT classic TOF-MS, 8-channel Mux, tiempo de barrido 0,15 s para la masa 100-1500

15 7_1_1:

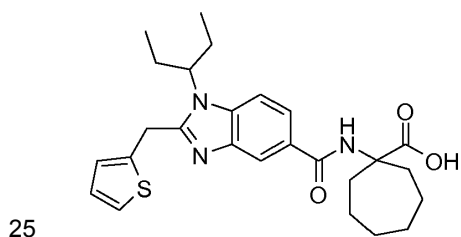
Columna: YMC-Pack Jsfere ODS H80 20 x 2,1 mm, 4um, flujo: 1,0 ml/min; gradiente (eluyente A = H₂O + TFA al 0,05%, eluyente B = acetonitrilo) de A:B 96:4 a 5:95 en 2,0 min, a continuación 5:95 hasta 2,4 min, a continuación 96:4 hasta 2,45 min; ionización ESI+ (barrido para la masa 110-1000)

8_1_1:

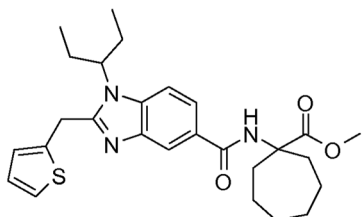
20 Columna: Phenomenex 10 x 2 mm, 4 µm; flujo: 1,1 ml/min; gradiente (eluyente A = H₂O + TFA al 0,05%, eluyente B = acetonitrilo) de A:B 93:7 a 5:95 en 1,2 min, a continuación 5:95 hasta 1,4 min, a continuación 93:7 hasta 1,45 min; ionización ESI+ (barrido para la masa 110-1000).

Ejemplos

Ejemplo 1: Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico



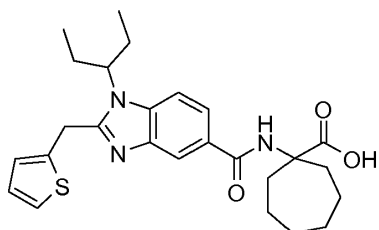
a) Éster metílico de ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-bencimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico



Se añadieron a 0°C 73 mg de HOAT, 131 mg de EDC y 0,16 ml de DIPEA a una solución de 160 mg de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (La preparación de los productos intermedios se describe posteriormente) en 3 ml de DMF seca. Después de 15 min, se añadieron 100 mg de hidrocloreto de 1-amino-cicloheptanocarboxilato de metilo y 0,16 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para dar 200 mg (85%) de éster metílico de ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-bencimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico.

C₂₇H₃₅N₃O₃S (481,66), LCMS (método 3_2_1): Rt = 1,46 min, m/z= 482,26 [M+H]⁺

b) Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico



Se disolvieron 400 mg de éster metílico de ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico en 4 ml de etanol y se añadieron 2 ml de THF y 4 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se llevó hasta pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar 100 mg (26%) de ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico.

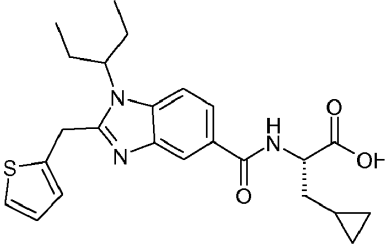
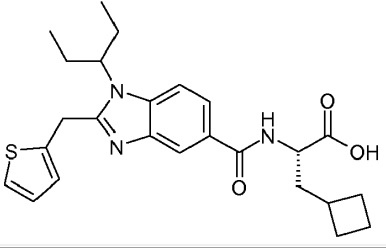
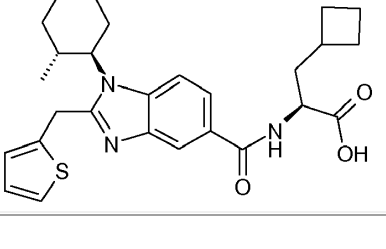
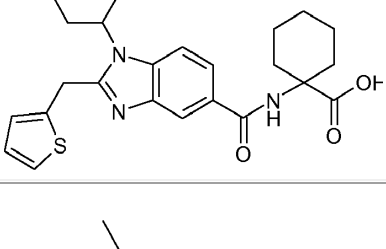
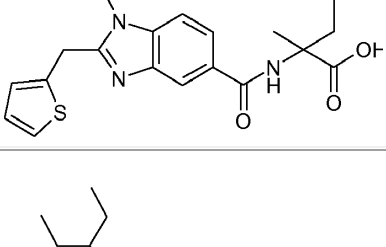
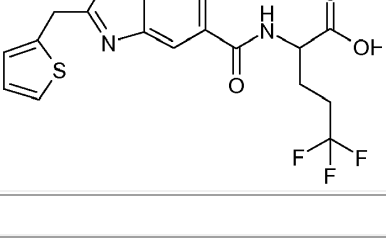
C₂₆H₃₃N₃O₃S (467,63), LCMS (método 3_2_1): Rt = 1,38 min, m/z= 468,21 [M+H]⁺

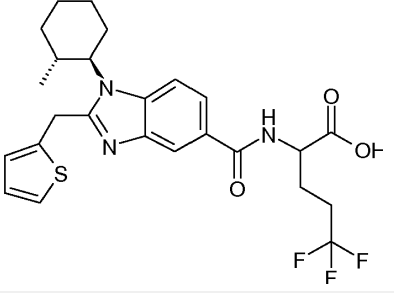
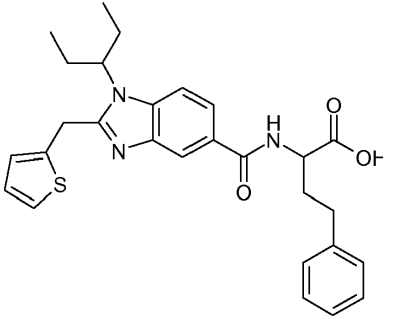
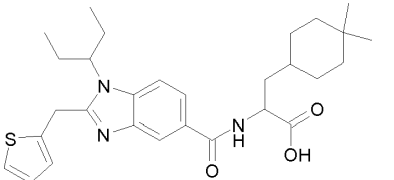
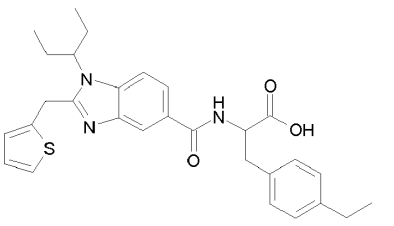
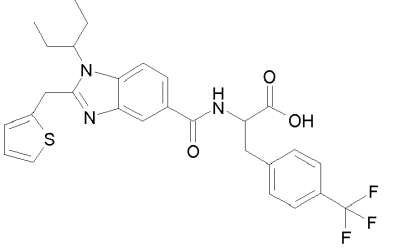
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 1:

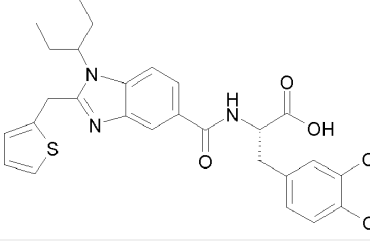
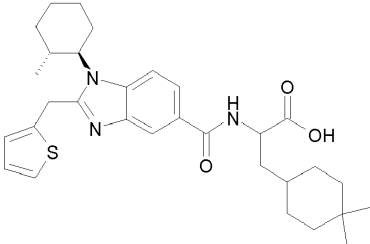
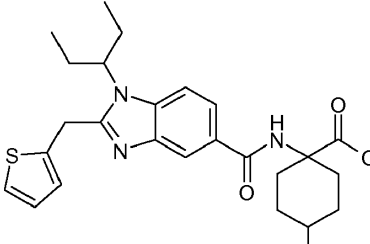
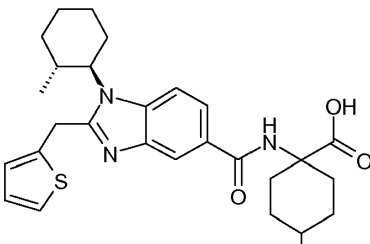
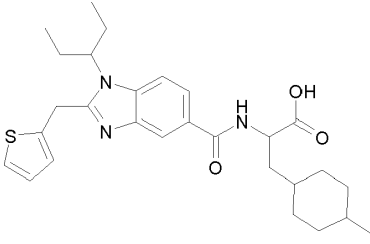
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
2	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-3-fenilpropiónico		474,1	6_1_1	1,68
3	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		468,3	6_1_1	1,87
4	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-3-fenilpropiónico		490,2	6_4_1	1,5

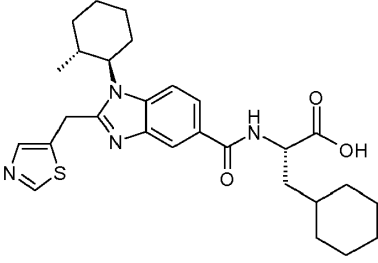
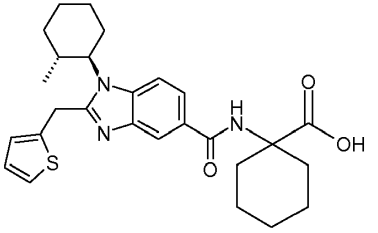
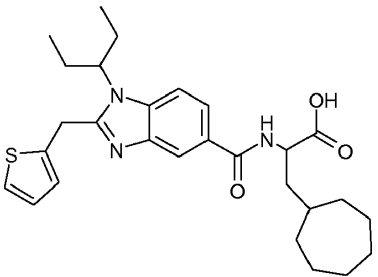
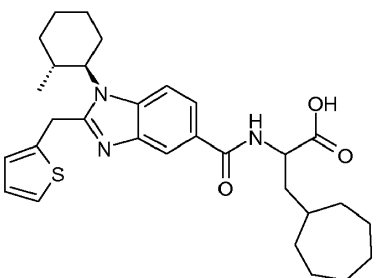
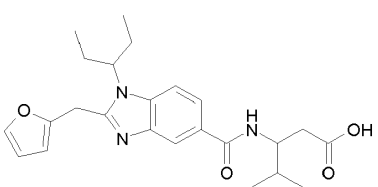
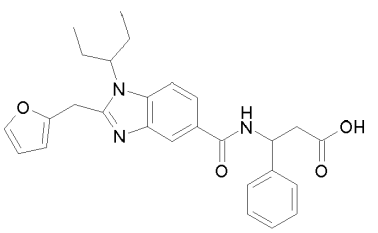
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
5	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,3-dimetilbutírico		440,7	6_2_2	1,81
6	Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico		438,7	6_2_2	1,75
7	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-fenil-butírico		490,4	6_4_1	1,55
8	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		466,3	6_4_1	1,55
9	Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		466,3	6_4_1	1,57

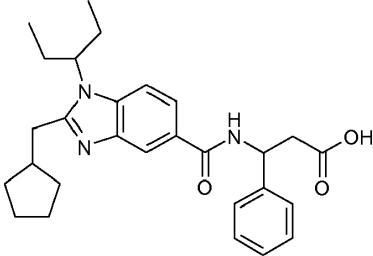
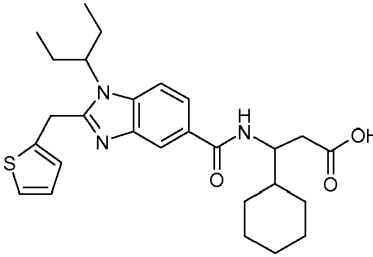
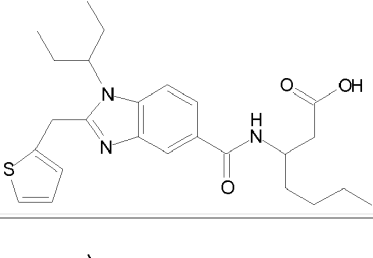
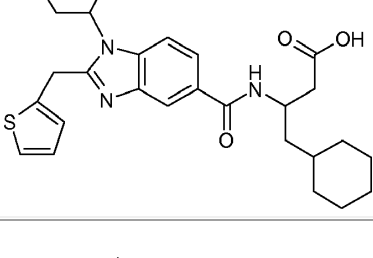
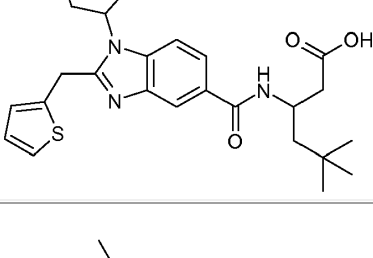
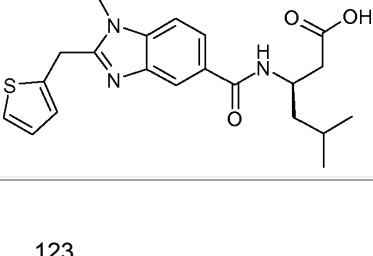
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
10	Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclopentilmetil-1- Ácido (1-etil-propil)-1H-benzimidazol-5- carbonil]-amino]-propiónico		468,3	6_3_1	1,58
11	Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen- 2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]- propiónico		468,3	6_1_1	1,74
12	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H- benzimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil- pentanoico		456,19	6_5_1	2,05
13	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H- benzimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil- pentanoico		440,21	6_5_1	2,00
14	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H- benzimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-4- metilsulfanil-butírico		458,2	6_5_1	1,89
15	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metilciclohexil)- 2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]- amino]-propiónico		508,3	5_7_1	3,12
16	Ácido (S)-2-[[1-(2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-		512,4	5_1_1	4,41

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
22	Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		454,2	3_1_1	1,49
23	Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		480,2	3_1_1	1,56
24	Ácido 1-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico		454,3	6_6_1	2,87
25	Ácido 2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico		442,3	6_6_1	2,84
26	Ácido 2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5,5-trifluoropentanoico		482,1	3_1_1	1,46
27	Ácido 5,5,5-trifluoro-2-[[1-((1R,2R)-2-		508,1	3_1_1	1,54

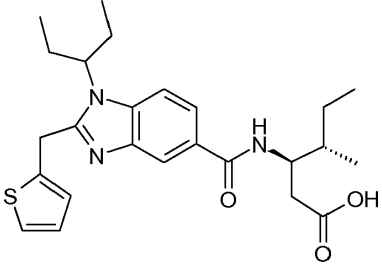
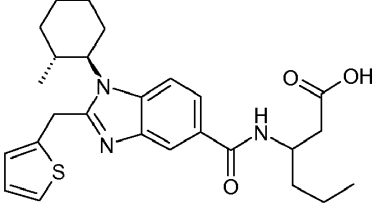
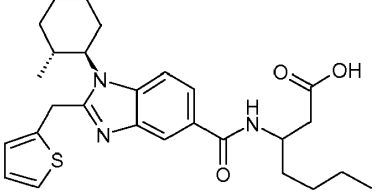
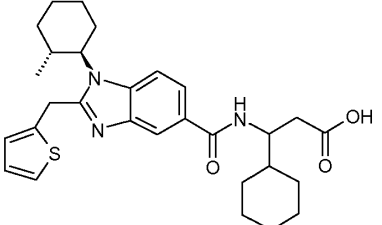
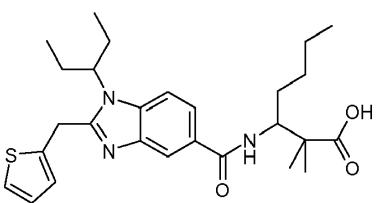
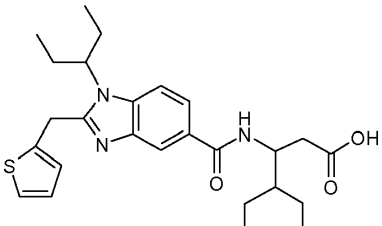
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
	metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-pentanoico				
28	Ácido 2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico		490,3	6_6_1	3,04
29	Ácido 3-(4,4-dimetilciclohexil)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-propiónico		510,3	3_1_1	1,68
30	Ácido 3-(4-etil-fenil)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-propiónico		504,2	3_1_1	1,57
31	Ácido 2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico		544,2	4_1_1	1,24
32	Ácido (S)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-propiónico		544,2	4_1_1	1,25

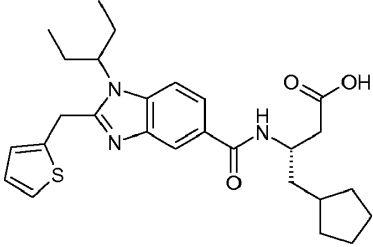
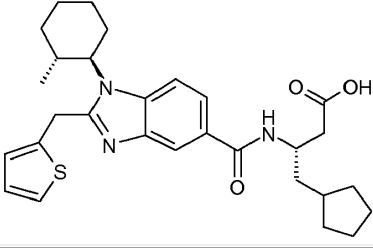
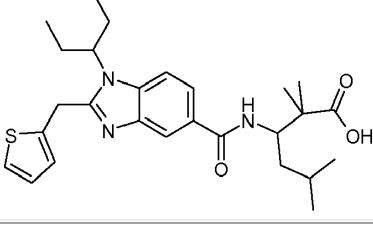
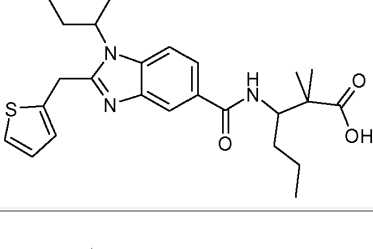
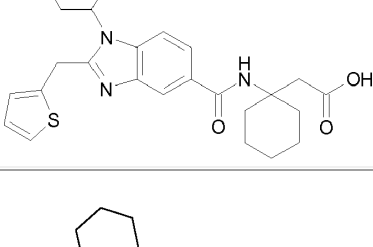
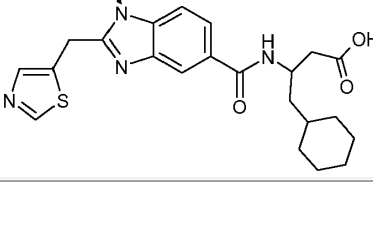
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
33	Ácido 3-(4,4-dimetilciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		536,3	3_1_1	1,73
34	Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metilciclohexanocarboxílico		466,3	5_2_1	4,22
35	Ácido 4-metil-1-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico		494,2	3_1_1	1,55
36	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-metilciclohexil)-propiónico		496,3	3_1_1	1,62
37	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		509,2	4_1_1	1,26

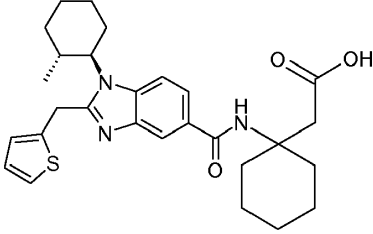
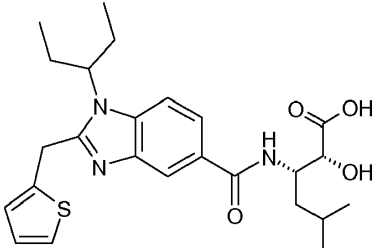
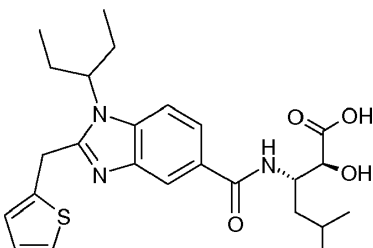
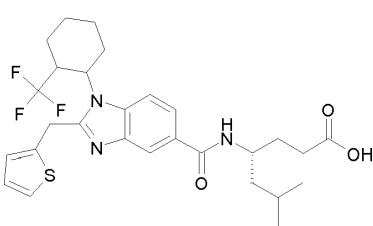
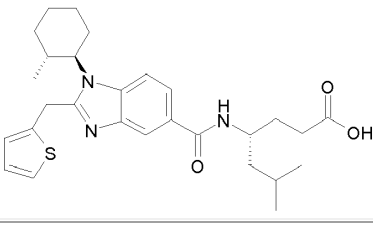
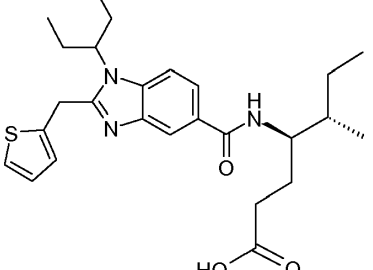
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
38	Ácido 1-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico		478,5	4_1_1	1,27
39	Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		496,4	4_1_1	1,32
40	Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		522,6	4_1_1	1,37
41	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		426,2	6_1_1	1,43
42	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico		460,3	6_1_1	1,50
43	Ácido 3-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-		462,2	6_1_1	1,62

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
	benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico				
44	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		482,4	6_1_1	1,70
45	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		456,1	5_7_1	2,71
46	Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		496,2	5_7_1	2,93
47	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5-dimetilhexanoico		470,1	5_7_1	2,78
48	Ácido (R)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metilhexanoico		456,2	5_7_1	2,75

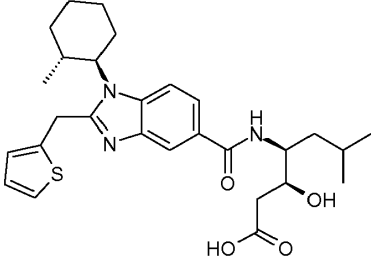
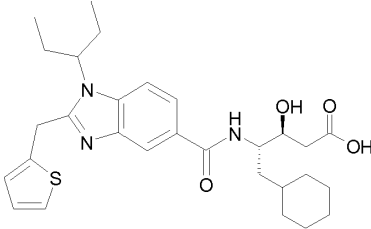
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
49	Ácido (S)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-pirazol-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		440,2	5_3_1	1,96
50	Ácido (S)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		457,1	5_3_1	1,88
51	Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		522,3	5_3_1	2,29
52	Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1S,2S)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		522,2	5_5_1	2,25
53	Ácido (3R,4S)-4-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		482,3	5_5_1	2,12
54	Ácido (3R,4S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-hexanoico		454,1	5_2_1	3,94

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
55	Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		468,3	5_5_1	2,06
56	Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		480,1	5_2_1	4,33
57	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		508,3	3_2_1	1,50
58	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico		484,2	3_1_1	1,52
59	Ácido 4-etil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		470,4	4_1_1	1,20
60	Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		482,3	3_1_1	1,55

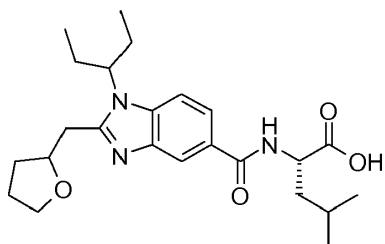
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
61	Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		508,3	3_1_1	1,60
62	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico		484,3	6_6_1	3,04
63	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico		470,3	6_6_1	2,87
64	Ácido (1-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético		468,3	6_6_1	2,85
65	Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		523,3	4_1_1	1,24
66	Ácido (1-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-		494,3	4_1_1	1,26

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
	amino}-ciclohexil)acético				
67	Ácido (2R,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico		472,4	4_1_1	1,19
68	Ácido (2S,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico		472,3	4_1_1	1,20
69	Ácido (R)-6-metil-4-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		550,5	5_2_1	4,57
70	Ácido (R)-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		496,3	5_5_1	2,14
71	Ácido (4R,5S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-heptanoico		470,2	6_6_1	2,89

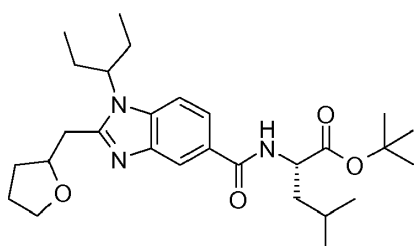
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
72	Ácido (4R,5S)-5-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		496,3	3_1_1	1,55
73	Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxipentanoico		526,3	5_2_1	4,30
74	Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico		552,5	4_1_1	1,27
75	Ácido (3S,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico		486,4	4_1_1	1,20
76	Ácido (3R,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico		486,4	4_1_1	1,20
77	Ácido (3R,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		512,4	4_1_1	1,25
78	(3S,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		512,4	4_1_1	1,25

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
79	<p>Ácido (3S,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico</p>		526,4	4_1_1	1,27

Ejemplo 80: Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico



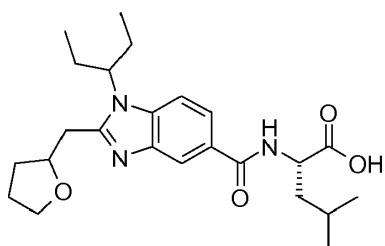
5 a) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico



10 Se añadieron a 0°C 26 mg de HOBT, 37 mg de EDC y 0,05 ml de DIPEA a una solución de 55 mg de ácido 1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 1 ml de DMF seca. Después de 15 min, se añadieron 100 mg de hidrocloreto de éster terc-butílico de L-leucina y 0,05 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Se obtuvieron 75 mg (88%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico.

15 $C_{28}H_{43}N_3O_3$ (485,67), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,30 min, m/z= 486,45 [M+H]⁺

b) Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico

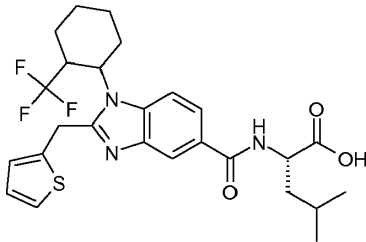
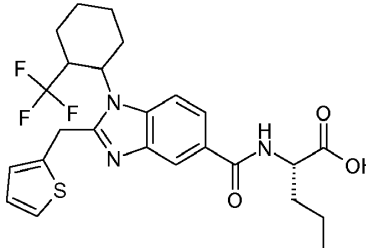
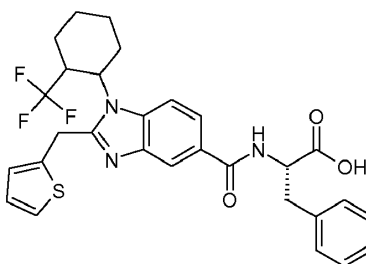
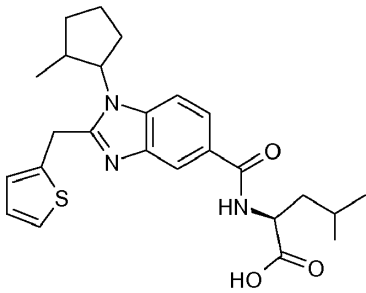
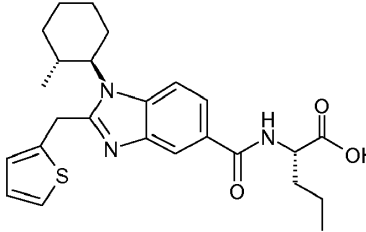
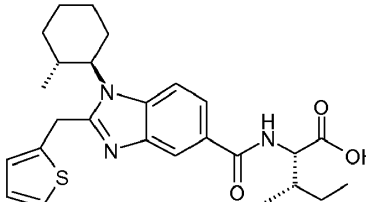


20 Se disolvieron 75 mg de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico en 0,6 ml de diclorometano y se añadieron 0,18 µl de ácido trifluoroacético. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, y se precipitó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. El sólido se recogió en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo obtenido se precipitó mediante la adición de pentano. Se obtuvieron 23 mg (35%) de ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico.

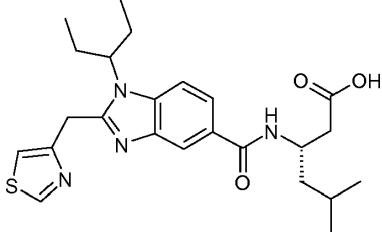
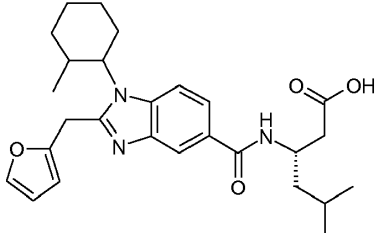
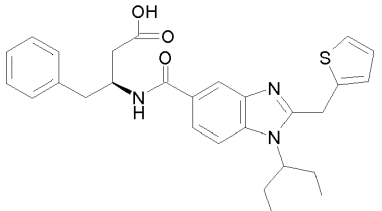
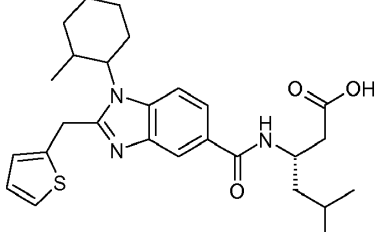
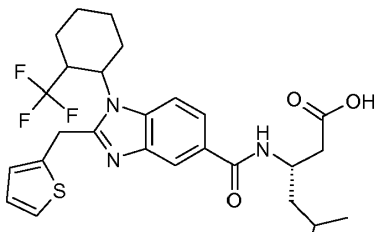
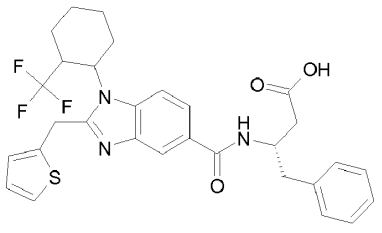
25 $C_{24}H_{35}N_3O_4$ (429,26), LCMS (método 6_3_1): Rt = 1,28 min, m/z= 430,24 [M+H]⁺

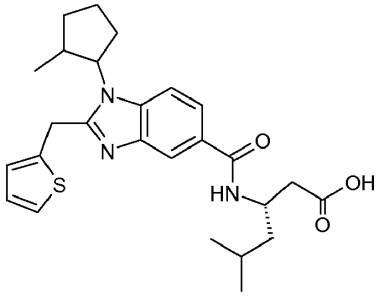
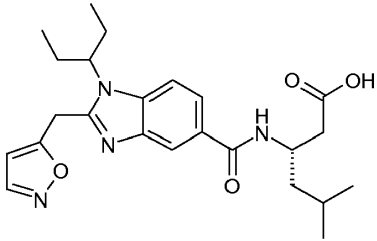
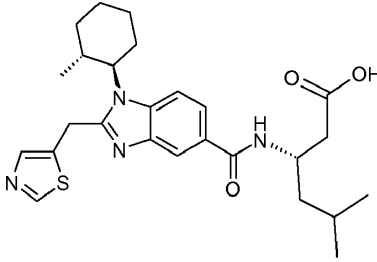
30 Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 80:

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
81	Ácido (S)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		426,2	6_4_1	1,43
82	Ácido (S)-2-[[2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		476,2	6_3_1	1,53
83	Ácido (S)-2-[[1-(1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		468,1	6_3_1	1,51
84	Ácido (S)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		443,2	6_3_1	1,28
85	Ácido (2S,3S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico		443,2	6_3_1	1,21
86	Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		452,2	6_3_1	1,49
87	Ácido (S)-4-metil-2-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-		522,2	6_6_1	3,22

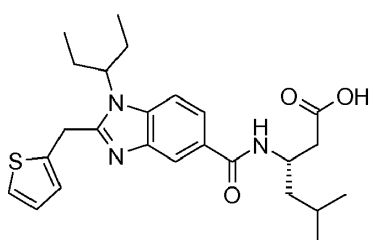
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-pentanoico				
88	Ácido (S)-2-((2-(2-(trifluoromethyl)cyclohexyl)-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino)-pentanoico		508,4	5_2_1	4,37
89	Ácido (S)-3-fenil-2-((2-(2-(trifluoromethyl)cyclohexyl)-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino)-propiónico		556,4	5_2_1	4,52
90	Ácido (S)-4-metil-2-((1-(2-metilciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino)-pentanoico		454,2	6_6_1	2,93
91	Ácido (S)-2-((1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino)-pentanoico		454,2	6_6_1	2,90
92	Ácido (2S,3S)-3-metil-2-((1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino)-pentanoico		468,2	5_5_1	2,12

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
93	Ácido (S)-2-[[1-(2-etil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		482,3	5_5_1	2,18
94	Ácido (S)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico		426,2	4_1_1	1,16
95	Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		456,2	6_3_1	1,39
96	Ácido (S)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		440,3	6_4_1	1,39
97	Ácido (S)-3-[(1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-5-metil-hexanoico		482,1	6_3_1	1,50
98	Ácido (S)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		457,2	6_3_1	1,26

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
		Chiral 			
99	Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		466,2	6_3_1	1,47
100	Ácido (S)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico		490,1	5_7_1	2,70
101	Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		961,6	5_1_1	4,44
102	Ácido (S)-5-metil-3-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		536,5	5_2_1	4,52
103	Ácido (S)-4-fenil-3-[[2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		570,5	5_2_1	4,49
104	Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metilciclopentil)-2-		468,2	5_3_1	2,07

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-hexanoico				
105	Ácido (S)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-isoxazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		441,4	4_1_1	1,12
106	Ácido (S)-5-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		483,3	4_1_1	1,17

Ejemplo 107: Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico



5 Se añadieron en DMF 430 mg de ácido (S)-3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-5-metil-hexanoico, 173 mg de DIC y 14 mg de DMAP a 300 mg de resina de Wang (NovaBioChem malla 70-90, capacidad de carga 1,3 mmol/g), en una botella de centelleo de 20 ml. La reacción se mantuvo a ta durante 18 h. Para desproteger el grupo Fmoc, se añadió piperidina al 50% en DMF y la reacción se mantuvo durante 30 min a ta. Más tarde, la resina se lavó a fondo con DMF. Para la formación de la amida, la resina se hizo reaccionar con 217 mg de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico, 185 mg de HOBT y 173 mg de DIC en DMF durante 18 h a ta. En la siguiente etapa, la sustitución nucleófila se alcanzó al hacer reaccionar la resina con 680 mg de 1-etil-propilamina en DMF a ta durante 24 h. Posteriormente, la reducción del grupo nitro tuvo lugar mediante la reacción con 10 ml de 1 M en DMF a ta durante 23 h. A continuación, se añadieron a la resina en DMF seca 139 mg de ácido 2-tienilacético, 371 mg de HATU y 250 mg de DIPEA y la reacción se dejó a ta durante 4 h para conseguir la formación de la amida. La escisión de la resina tuvo lugar mediante la reacción con 3 ml de TFA acuoso al 95% durante 2 h. A continuación, añadieron 2 ml adicionales de TFA al 95%, 3 ml de acetonitrilo y 3 ml de agua y la solución de escisión se calentó hasta 60°C durante 24 h. Después de la filtración, los disolventes se retiraron y el residuo resultante se purificó mediante HPLC para proporcionar 37 mg (8%) de ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico.

C₂₅H₃₃N₃O₃S (455,62), LCMS (método 6_1_1): R_t = 1,62 min, m/z = 456,40 [M+H]⁺

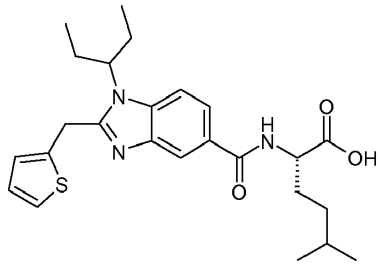
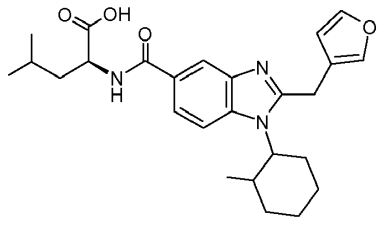
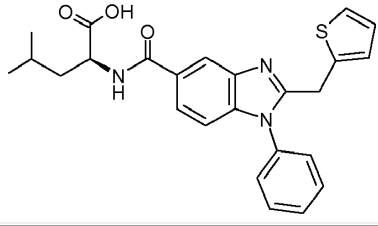
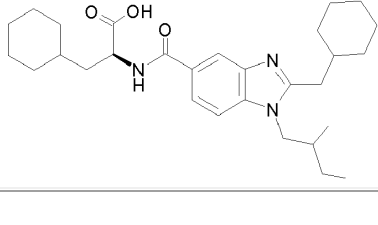
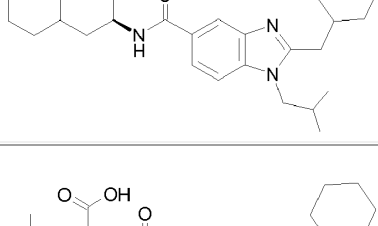
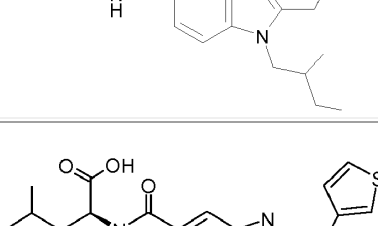
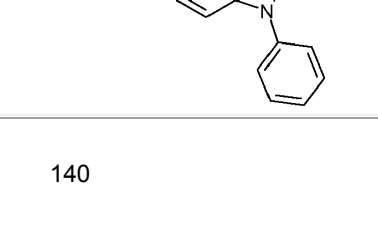
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 107:

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
108	Ácido (S)-2-[(1-ciclohexil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		454,2	2_1_1	3,81
109	Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		428,3	2_1_1	3,11
110	Ácido (S)-2-[(1-ciclopentil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		440,3	2_1_1	2,78
111	Ácido (S)-2-[(1-cicloheptil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		468,3	2_1_1	3,08
112	Ácido (S)-2-[(1-ciclohexil-2-ciclopentilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		400,3	2_1_1	3,08
113	Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-butil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico		442,3	2_1_1	2,89

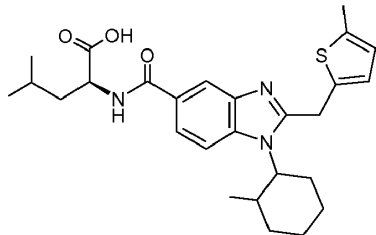
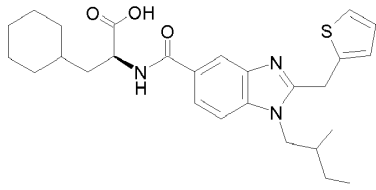
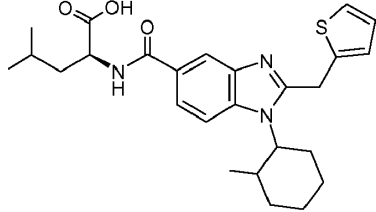
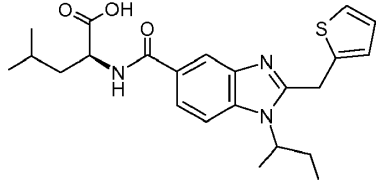
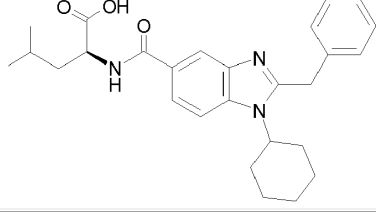
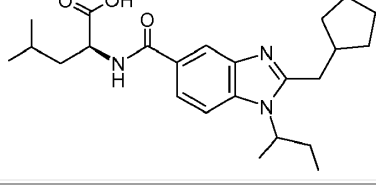
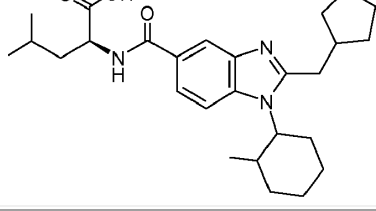
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
114	Ácido (S)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		442,3	2_1_1	2,79
115	Ácido (S)-4-metil-2-[(2-tiofen-2-ilmetil-1-p-tolil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico		462,3	2_1_1	3,02
116	Ácido (S)-2-[[2-bencil-1-(1-etil-propil)-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		436,2	2_1_1	4,11
117	Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		442,2	2_1_1	3,30
118	Ácido (S)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-furan-3-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		426,2	2_1_1	3,13

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
119	Ácido (S)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		456,2	2_1_1	4,27
120	Ácido (S)-2-[[2-ciclohexilmetil-1-(1-etilpropil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		442,2	2_1_1	3,58
121	Ácido (S)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico		442,2	2_1_1	3,23
122	Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-butírico		428,2	2_1_1	3,02
123	Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metilsulfanil-butírico		460,2	2_1_1	3,08
124	Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico		476,3	2_1_1	3,33

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
125	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		482,3	2_1_1	3,71
126	Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4,4-dimetil-pentanoico		456,2	2_1_1	3,43
127	Ácido (S)-2-[[1-(1-isobutil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		428,2	2_1_1	3,86
128	Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-isobutil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		414,3	1_1_1	3,29
129	Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		428,2	2_1_1	4,24
130	Ácido (S)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		456,2	2_1_1	4,32

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
131	Ácido (S)-2-[[2-furan-3-ilmetil-1-(2-metilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		452,2	2_1_1	4,18
132	Ácido (S)-4-metil-2-[(1-fenil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico		448,2	2_1_1	4,12
133	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclohexilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		482,3	2_1_1	5,10
134	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclohexilmetil-1-isobutil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		468,3	2_1_1	4,87
135	Ácido (S)-2-[[2-ciclohexilmetil-1-(2-metil-butil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		442,2	2_1_1	4,60
136	Ácido (S)-4-metil-2-[(1-fenil-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-pentanoico		448,2	2_1_1	4,04

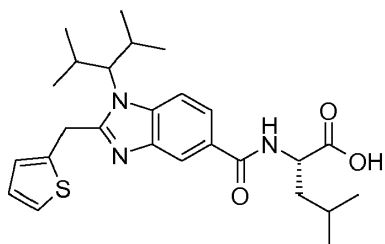
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
137	Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-butil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico		442,2	2_1_1	4,14
138	Ácido (S)-2-[[1-(ciclohexil-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		438,3	6_6_1	2,84
139	Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metilciclohexil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico		468,2	2_1_1	4,40
140	Ácido (S)-2-[[1-sec-Butil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-3-ciclohexil-propiónico		468,2	2_1_1	4,41
141	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[2-ciclohexilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		482,3	2_1_1	5,00
142	Ácido (S)-2-[[1-sec-Butil-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		428,2	2_1_1	3,82
143	Ácido (S)-2-[[2-bencil-1-(2-metilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		462,2	2_1_1	4,47
144	Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metilciclohexil)-2-		482,2	2_1_1	4,65

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
	(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-pentanoico				
145	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metilbutil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		482,2	2_1_1	4,71
146	Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico		468,2	6_3_1	1,50
147	Ácido (S)-2-[[1-sec-Butil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		428,2	2_1_1	3,81
148	Ácido (S)-2-[[2-bencil-1-ciclohexil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		448,2	2_1_1	4,31
149	Ácido (S)-2-[[1-sec-Butil-2-ciclopentilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		414,2	2_1_1	4,03
150	Ácido (S)-2-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		454,3	2_1_1	4,61
151	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etilpropil)-2-		470,2	2_1_1	2,90

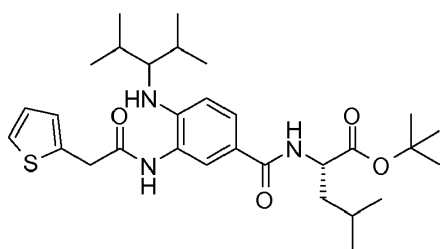
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
	(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino}-propiónico				
152	Ácido (S)-2-[(1-ciclohexil-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico		454,2	2_1_1	4,23
153	Ácido (2S,3R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico		442,2	2_1_1	3,95
154	Ácido (S)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-furan-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		440,3	6_6_1	2,75
155	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		442,2	2_1_1	3,75
156	Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		456,2	2_1_1	4,02
157	Ácido (S)-3-[[2-bencil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		450,4	6_6_1	2,89

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
158	Ácido (S)-3-[[2-ciclopentilmetil-1-(1-etilpropil)-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		442,2	2_1_1	4,23
159	Ácido (S)-3-[[2-ciclopentilmetil-1-(2-metilbutil)-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		442,3	2_1_1	4,37
160	Ácido (S)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		444,2	2_1_1	3,66
161	Ácido (R)-3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		442,2	2_1_1	2,53
162	Ácido (R)-4-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		456,2	2_1_1	3,79
163	Ácido (R)-4-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carbonil]-amino]-6-metil-heptanoico		470,3	6_4_1	1,43

Ejemplo 164: Ácido (S)-2-[[1-(1-isopropil-2-metil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico



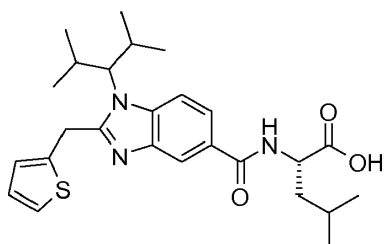
5 a) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



10 Se añadieron a 0°C 449 mg de HOAT, 633 mg de EDC y 0,75 ml de DIPEA a una solución de 469 mg de ácido tiofen-2-ilacético en 7,5 ml de DMF seca 0%. Después de 30 min, se añadieron 1.259 mg de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico y 0,75 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para dar 250 mg (15%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico.

15 $C_{30}H_{45}N_3O_4S$ (543,77), LCMS (método 6_3_1): Rt = 2,35 min, m/z= 544,27 [M+H]⁺

b) Ácido (S)-2-[[1-(1-isopropil-2-metil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico



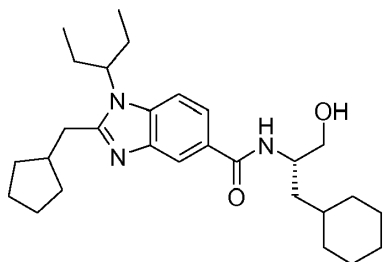
20 Se calentaron 80 mg de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico y 2 ml de ácido clorhídrico (4 M en dioxina) en un reactor de microondas durante 2 min a 100°C y durante 15 min a 130°C. A continuación, la reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC para obtener 3 mg (4%) de ácido (S)-2-[[1-(1-isopropil-2-metil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico.

25 $C_{26}H_{35}N_3O_3S$ (469,65), LCMS (método 6_3_1): Rt = 1,50 min, m/z= 470,23 [M+H]⁺

Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 164:

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
165	Ácido (S)-2-[[1-(2-cloro-fenil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		482,1	6_3_1	1,66
166	Ácido (S)-2-[[1-(1,3-dimetil-butil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		456,2	6_3_1	1,48

Ejemplo 167: ((S)-1-Ciclohexilmetil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



- 5 Se disolvieron 47 mg de (S)-2-amino-3-ciclohexil-propan-1-ol y 0,14 ml de DIPEA en 2 ml de THF seco. La mezcla se enfrió hasta -10°C y se añadieron 67 mg de cloruro de 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonilo en 1 ml de THF seco. La mezcla se agitó bajo exclusión de humedad durante 15 min a -10°C y a continuación a TA durante la noche. A continuación se filtró, el filtró se lacó con 10 ml de acetato de etilo. El filtrado se evaporó, el residuo se recogió en 20 ml de acetato de etilo y se extrajo con 20 ml al 5%. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC para dar 24 mg (27%) de ((S)-1-ciclohexilmetil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

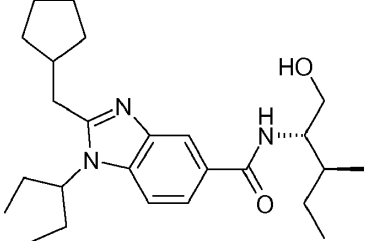
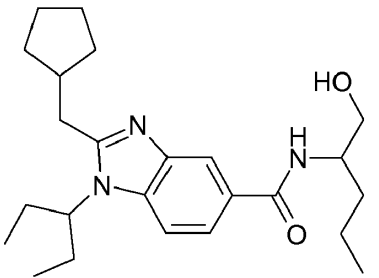
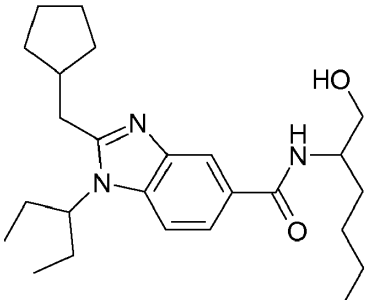
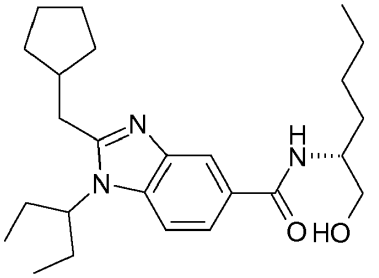
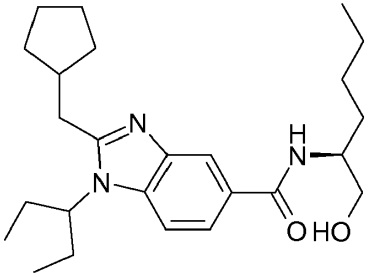
C₂₈H₄₃N₃O₂ (453,67), LCMS (método 6_3_1): R_t = 1,57 min, m/z= 454,31 [M+H]⁺

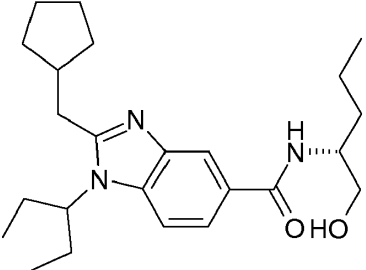
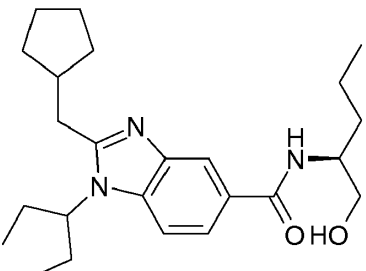
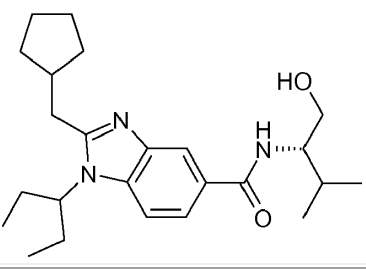
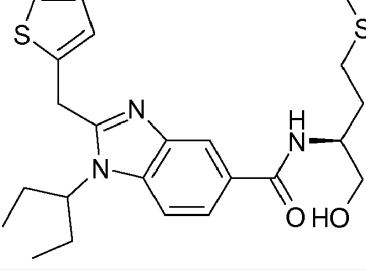
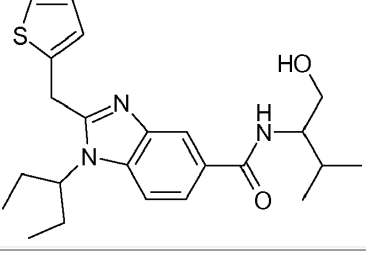
- 15 Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 167:

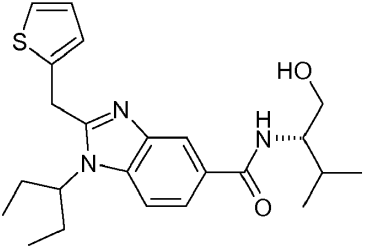
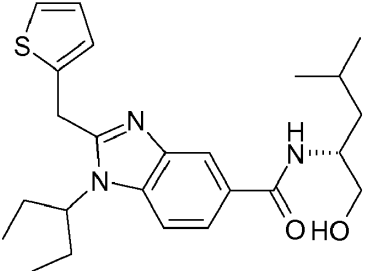
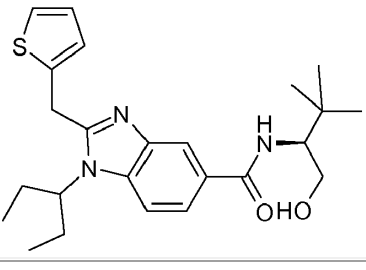
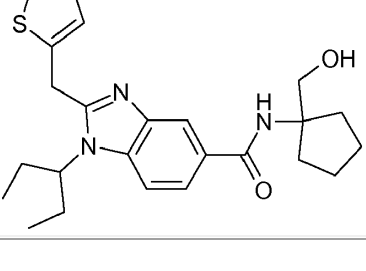
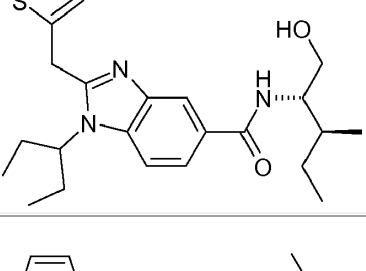
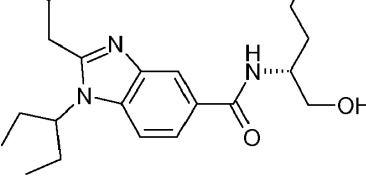
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
168	((S)-1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-ciclohexil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		453,2	2_1_1	2,84
169	(1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida de ácido 2-		427,3	6_3_1	1,35

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
	ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico				
170	(Carbamoilfenil-metil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		461,2	6_3_1	1,33
171	(1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		441,3	6_1_1	1,56
172	((S)-1-Carbamoil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		442,4	6_1_1	1,24
173	((S)-1-Carbamoil-2-ciclohexiletil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		481,5	6_2_1	1,98
174	(1-Carbamoilmetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		455,2	6_3_1	1,34
175	((S)-1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,2	6_3_1	1,42

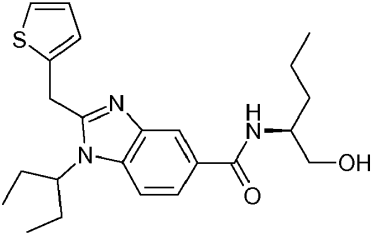
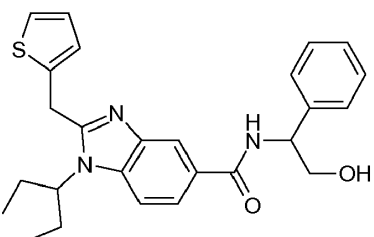
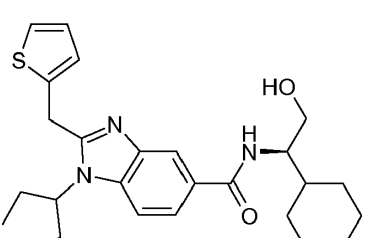
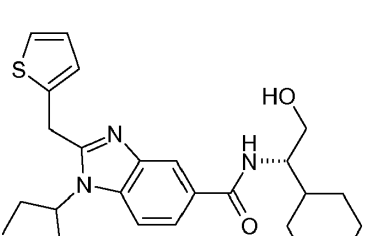
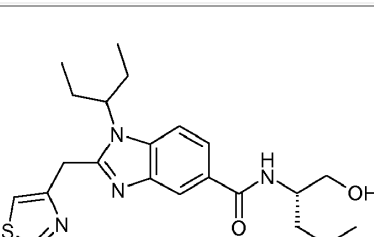
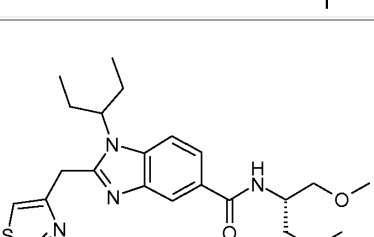
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
176	((R)-1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,3	6_3_1	1,42
177	((S)-1-Ciclohexilmetil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		468,2	6_4_1	1,58
178	((S)-1-Hidroximetil-3-metilsulfanil-propil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		432,2	6_3_1	1,30
179	(1-Hidroximetil-ciclopentil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		412,2	6_3_1	1,38
180	((1S,2S)-1-Hidroximetil-2-metil-butil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,3	6_3_1	1,41

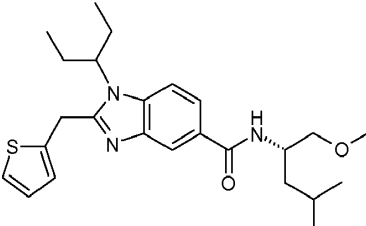
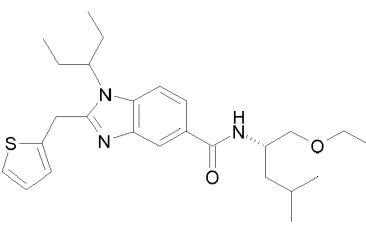
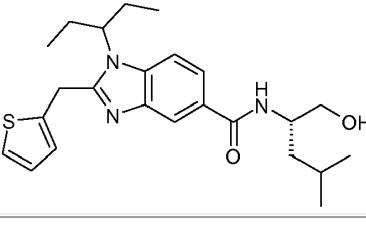
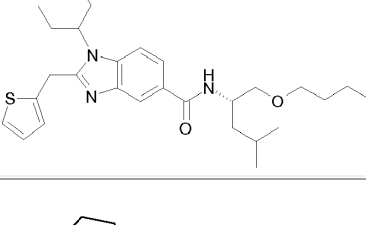
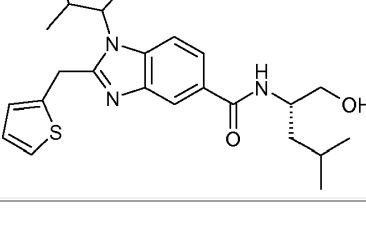
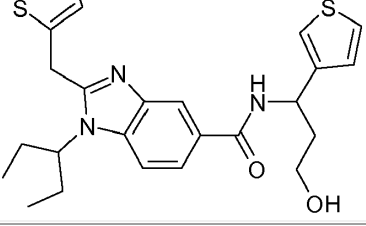
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
181	(1-Hidroximetil-butil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		400,3	6_3_1	1,32
182	(1-Hidroximetil-pentil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,3	6_3_1	1,39
183	((R)-1-Hidroximetil-pentil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,3	6_3_1	1,39
184	((S)-1-Hidroximetil-pentil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,3	6_3_1	1,40
185	((R)-1-Hidroximetil-butil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		400,3	6_3_1	1,32

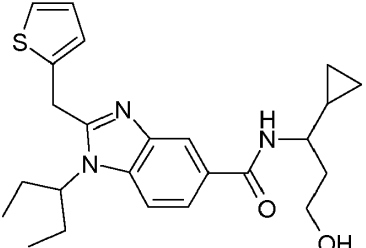
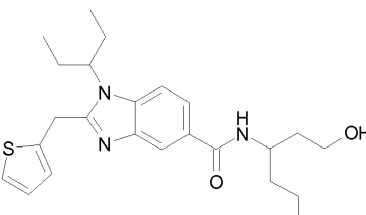
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
186	((S)-1-Hidroximetil-butil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico		400,3	6_3_1	1,33
187	((S)-1-Hidroximetil-2-metil-propil)-amida de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico		400,3	6_1_1	1,51
188	((S)-1-Hidroximetil-3-metilsulfanil-propil)-amida 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		446,2	6_3_1	1,26
189	(1-Hidroximetil-2-metil-propil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		414,2	6_3_1	1,26
190	((S)-1-Hidroximetil-2-metil-propil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		414,2	6_3_1	1,26

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
191	((R)-1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		428,2	6_3_1	1,35
192	((S)-1-Hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		428,2	6_3_1	1,32
193	(1-Hidroximetil-ciclopentil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		426,2	6_3_1	1,30
194	((1S,2S)-1-Hidroximetil-2-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		428,2	6_3_1	1,34
195	((R)-1-Hidroximetil-3-metilsulfanil-propil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		446,5	6_2_1	1,71

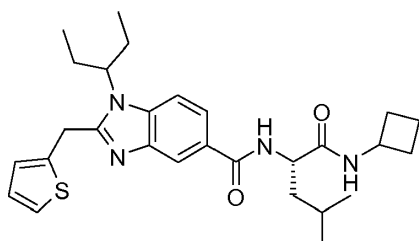
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
196	(1-Hidroximetil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,1	6_3_1	1,27
197	(1-Hidroximetil-pentil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		428,2	6_3_1	1,36
198	((R)-1-Hidroximetil-pentil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		428,2	6_3_1	1,40
199	((S)-1-Hidroximetilpentil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		428,3	6_1_1	1,61
200	((R)-1-Hidroximetil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,2	6_1_1	1,48
201	((S)-1-Hidroximetil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		414,2	6_1_1	1,51

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
202	(2-Hidroxi-1-feniletil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		448,2	6_1_1	1,58
203	((R)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		454,3	6_1_1	1,73
204	((S)-1-Ciclohexil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		454,3	6_1_1	1,71
205	((S)-1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		429,4	6_1_1	1,35
206	((S)-1-Metoximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		443,4	6_1_1	1,52
207	((S)-1-Metoximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		442,4	6_1_1	1,74

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
208	((S)-1-Etoximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		456,2	6_4_1	1,60
209	((S)-1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		428,2	6_4_1	1,38
210	((S)-1-Butoximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		484,2	6_4_1	1,56
211	((S)-1-Hidroximetil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		453,3	5_7_1	2,55
212	(3-Hidroxi-1-tiofen-3-il-propil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		468,2	6_1_1	1,61
213	(1-Ciclopropil-3-hidroxi-propil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		426,3	6_1_1	1,48

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
214	[1-(2-Hidroxi-etil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		428,2	5_7_1	2,75

Ejemplo 215: ((S)-1-Ciclobutilcarbamoyl-3-metil-butyl)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

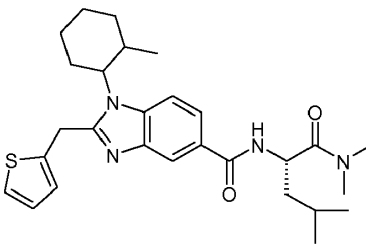


- 5 Se introdujeron en un vial de reacción 10 mg de ciclobutilamina, 20 mg de HOAt, 53 mg de ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico. A continuación, se añadieron 0,11 ml de DIPEA en 1 ml de DMF, seguido por 67 mg de PyBrOP en 0,5 ml de DMF. La reacción se batió a TA durante la noche, a continuación se filtró y se purificó mediante HPLC para dar 39 mg (74%) de ((S)-1-ciclobutilcarbamoyl-3-metil-butyl)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

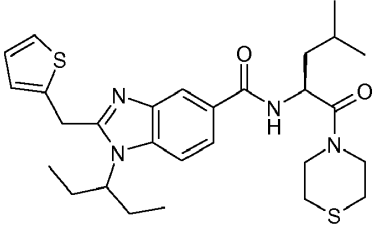
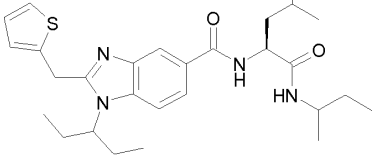
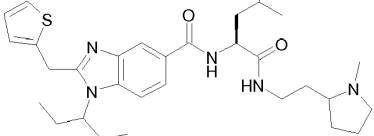
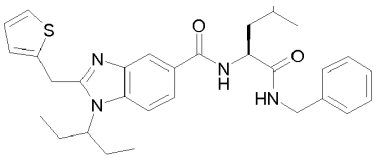
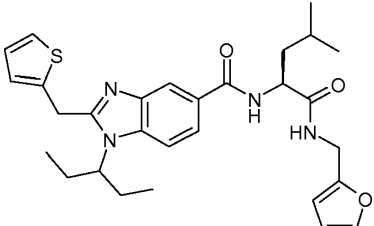
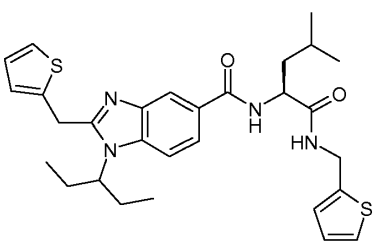
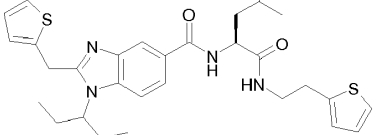

10

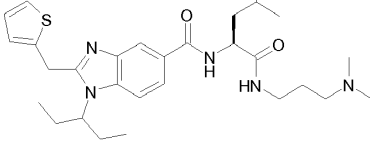
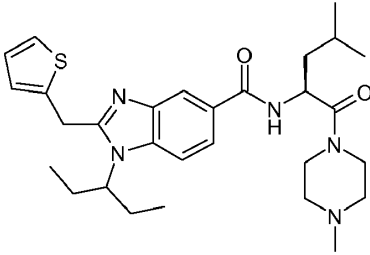
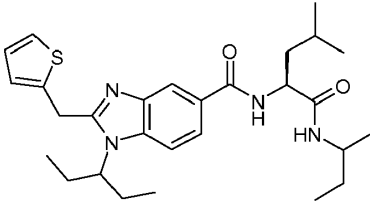
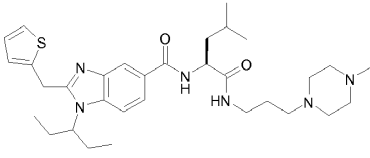
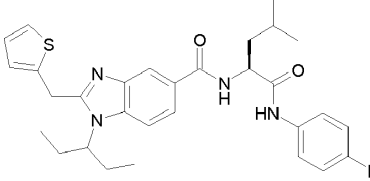
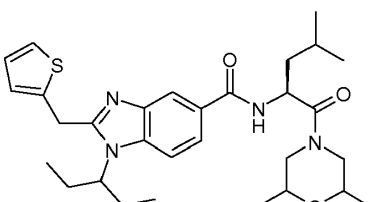
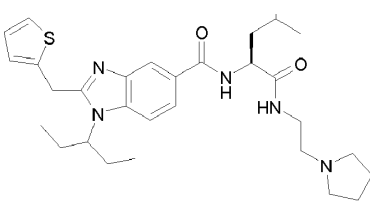
C₂₈H₂₈N₄O₂S (494,70), LCMS (método 6_3_1): R_t = 1,50 min, m/z = 495,18 [M+H]⁺

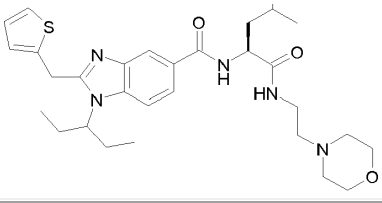
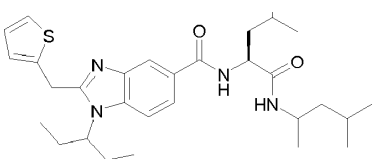
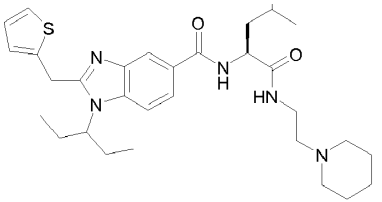
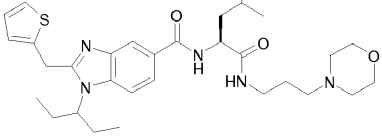
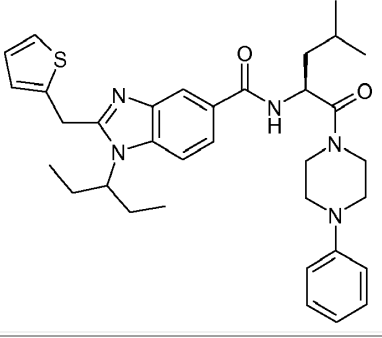
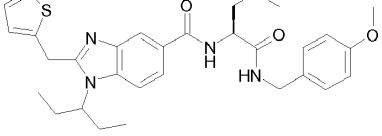
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 215:

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
216	((S)-1-Dimetilcarbamoyl-3-metil-butyl)-amida de ácido 1-(2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		495,3	2_1_1	3,50
217	[(S)-3-Metil-1-(tiomorfolino-4-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		527,1	6_3_1	1,54

ES 2 623 528 T3

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
218	((S)-1-sec-Butilcarbamoil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		497,2	6_3_1	1,52
219	{{(S)-3-Metil-1-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		552,3	6_3_1	1,25
220	((S)-1-Bencilcarbamoil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		531,2	6_3_1	1,58
221	{{(S)-1-[(Furan-2-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		521,2	6_3_1	1,52
222	{{(S)-3-Metil-1-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		537,1	6_3_1	1,57
223	[(S)-3-Metil-1-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		551,2	6_3_1	1,59
224	[(S)-1-(3-Dimetilamino-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		526,3	6_3_1	1,21

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
225	[(S)-3-Metil-1-(4-metil-piperacino-1-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		524,3	6_3_1	1,21
226	[(S)-1-(1-Etil-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		511,2	6_3_1	1,60
227	{(S)-3-Metil-1-[3-(4-metil-piperacino-1-il)-propilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		581,3	6_3_1	1,17
228	[(S)-1-(4-Fluoro-fenilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		535,2	6_3_1	1,65
229	[(S)-1-(2,6-Dimetil-morfolino-4-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,2	6_3_1	1,53
230	[(S)-3-Metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		538,2	6_3_1	1,24
231	[(S)-3-Metil-1-(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-		554,2	6_3_1	1,22

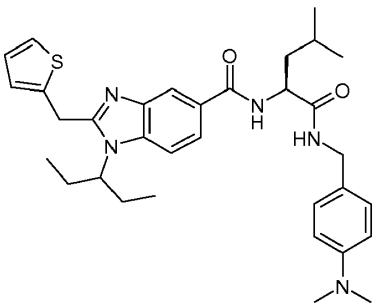
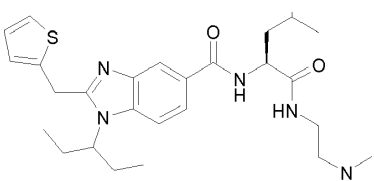
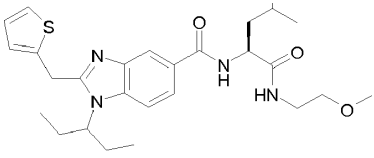
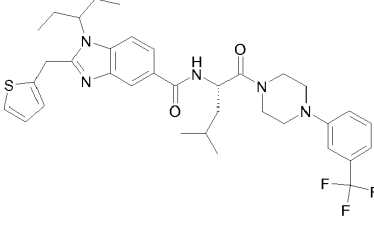
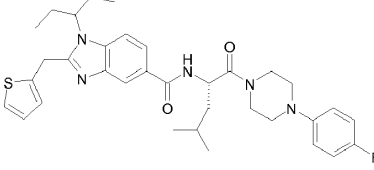
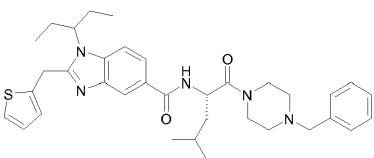
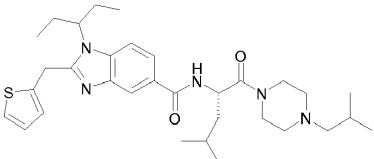
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico				
232	[(S)-1-(1,3-Dimetil-butylcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		525,2	6_3_1	1,67
233	[(S)-3-Metil-1-(2-piperidin-1-il-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		552,3	6_3_1	1,30
234	[(S)-3-Metil-1-(3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		568,3	6_3_1	1,24
235	[(S)-3-Metil-1-(4-fenil-piperacino-1-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		586,2	6_3_1	1,63
236	[(S)-1-(4-Metoxi-bencilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		561,2	6_3_1	1,60
237	((S)-1-Ciclopentilcarbamoil-3-metilbutil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		509,2	6_3_1	1,57
238	[(S)-1-(2-Metoxi-bencilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		561,2	6_3_1	1,61

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
239	{(S)-1-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-carbamoi]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		575,3	6_1_1	1,87
240	{(S)-3-Metil-1-[metil-(2-piridin-2-il-etil)-carbamoi]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		560,4	6_1_1	1,35
241	1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico [(S)-3-metil-1-(3-pirrolidin-1-il-propilcarbamoi)-butil]-amida de ácido		552,3	6_3_1	1,26
242	[(S)-1-(4-Dietilamino-fenilcarbamoi)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		588,4	6_3_1	1,33
243	[(S)-1-(2-Dimetilamino-1-metil-etilcarbamoi)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		526,3	6_3_1	1,25
244	[(S)-1-(4-Fluoro-bencilcarbamoi)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		549,2	6_3_1	1,60
245	[(S)-1-(4-Dimetilamino-butilcarbamoi)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		540,3	6_3_1	1,21
246	{(S)-1-[1-(4-Fluorofenil)-etilcarbamoi]-3-metil-		563,2	6_3_1	1,65

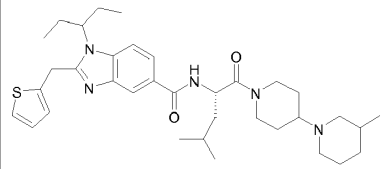
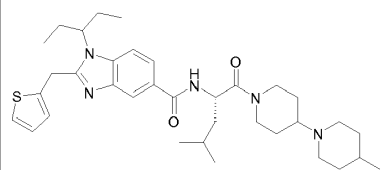
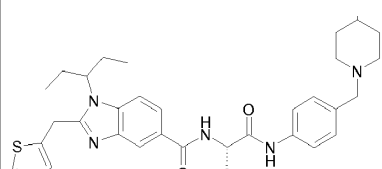
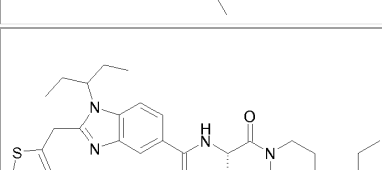
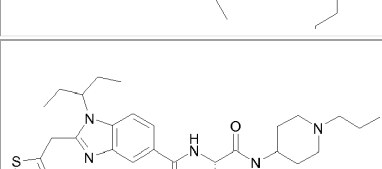
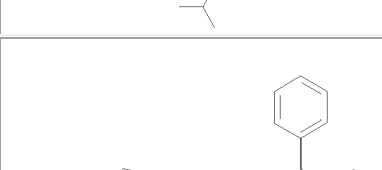
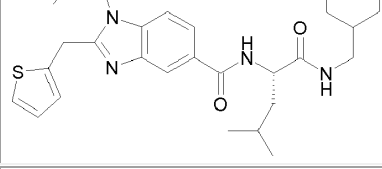
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico				
247	{(S)-1-[(S)-1-(4-Metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		575,3	6_3_1	1,62
248	[(S)-3-Metil-1-(3-metilsulfanil-propilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		529,2	6_3_1	1,51
249	[(S)-3-Metil-1-(tetrahidro-piran-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		525,3	6_3_1	1,40
250	{(S)-3-Metil-1-[(tiazol-2-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		538,2	6_3_1	1,40
251	1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico [(S)-3-metil-1-(3,3,3-trifluoro-propilcarbamoil)-butil]-amida de ácido		537,2	6_3_1	1,54
252	[(S)-1-(3-Dimetilamino-bencilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		574,3	6_3_1	1,30

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
253	[(S)-3-Metil-1-(4-pirrolidin-1-il-butilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		566,3	6_3_1	1,25
254	{(S)-3-Metil-1-[(oxazol-2-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		522,3	6_3_1	1,39
255	[(S)-1-(2-Metoxi-fenilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		547,2	6_3_1	1,67
256	{(S)-1-[(2-Metoxi-bencil)-metilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		575,2	6_3_1	1,69
257	{(S)-3-Metil-1-[(1-metil-piperidin-2-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		552,3	6_3_1	1,26
258	[(S)-3-Metil-1-(2-metilsulfanil-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		515,2	6_3_1	1,47
259	[(S)-3-Metil-1-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-		557,2	6_3_1	1,67

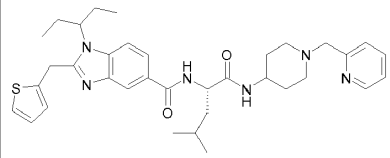
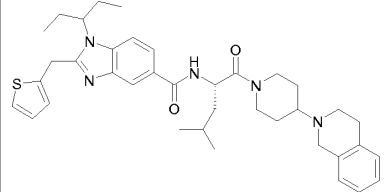
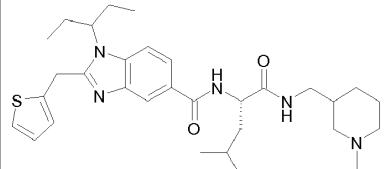
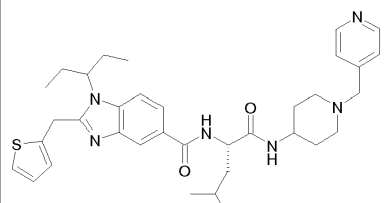
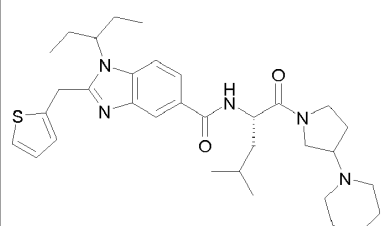
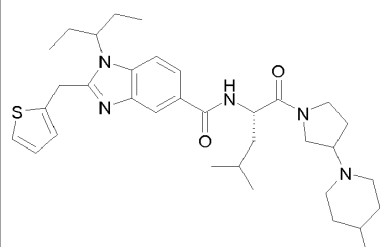
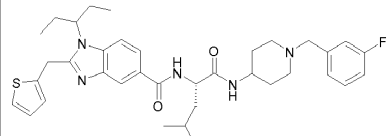
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	benzoimidazol-5-carboxílico				
260	[(S)-1-((R)-3-Dimetilaminopirrolidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		538,3	6_3_1	1,20
261	[(S)-1-(4-Dietilamino-butilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		568,3	6_3_1	1,25
262	{(S)-1-[(S)-1-(2-Fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		563,2	6_3_1	1,65
263	[(S)-1-(Bencil-metilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		545,2	6_3_1	1,67
264	[(S)-3-Metil-1-(metil-fenetil-carbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		559,2	6_3_1	1,71
265	[(S)-1-(4-Metoxi-fenilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		547,2	6_3_1	1,60
266	[(S)-1-(4-Dimetilamino-bencilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		574,3	6_3_1	1,28

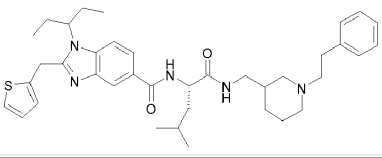
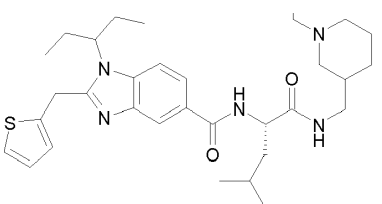
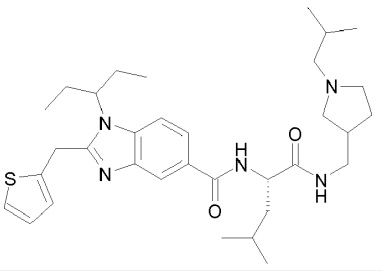
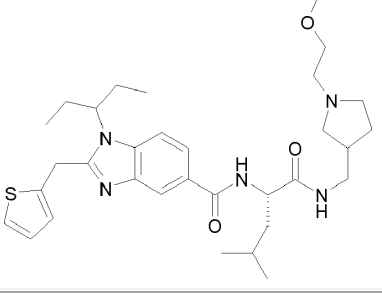
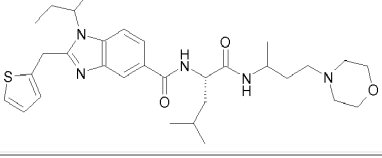
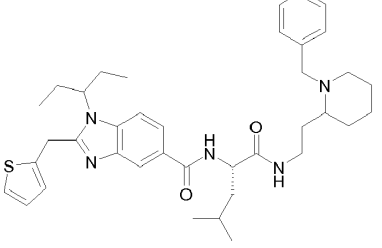
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
267	[(S)-1-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		512,3	6_3_1	1,24
268	[(S)-1-(2-Metoxi-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		499,2	6_3_1	1,38
269	{(S)-3-Metil-1-[4-(3-trifluorometilfenil)-piperacino-1-carbonil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		654,2	6_1_1	3,67
270	{(S)-1-[4-(4-Fluorofenil)-piperacino-1-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		604,2	6_1_1	3,32
271	[(S)-1-(4-Bencilpiperacino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		600,2	6_1_1	2,75
272	[(S)-1-(4-Isobutil-piperacino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		566,3	5_7_1	2,54
273	[(S)-3-Metil-1-((1R,5S)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-		564,3	5_7_1	2,46

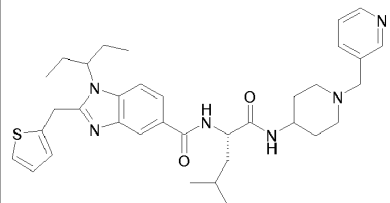
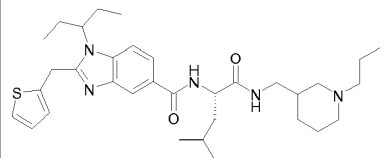
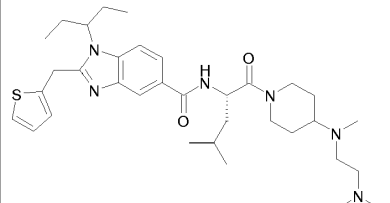
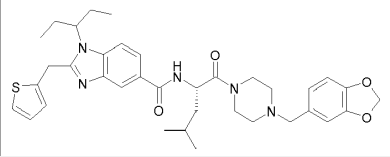
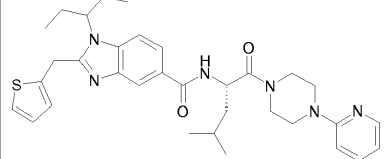
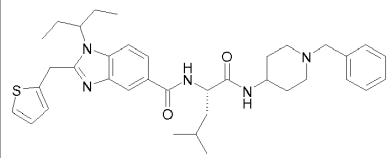
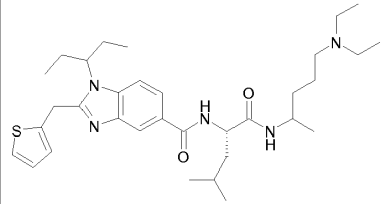
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	benzoimidazol-5-carboxílico				
274	{{(S)-1-[4-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-[1,4]diazepano-1-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		666,2	5_7_1	2,65
275	{{(S)-3-Metil-1-[(octahidro-quinolincin-1-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		592,3	5_7_1	2,52
276	[(S)-3-Metil-1-((3R)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		564,3	5_7_1	2,46
277	((S)-1-{3-[4-(2-Cloro-6-fluorobencil)-piperacin-1-il]-propilcarbamoil}-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		709,3	5_7_1	2,72
278	{{(S)-1-[3-(4-Etil-piperacin-1-il)-propilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		595,3	5_7_1	2,35
279	((S)-1-{3-[4-(4-Metoxi-fenil)-piperacin-1-il]-propilcarbamoil}-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		673,3	5_7_1	2,68
280	{{(S)-3-Metil-1-[4-(4-metil-piperacin-1-il)-piperidino-1-carbonil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		607,3	5_7_1	2,35
281	[(S)-3-Metil-1-(3-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-		606,3	5_7_1	2,57

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	carboxílico				
282	[(S)-3-Metil-1-(4-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		606,3	5_7_1	2,57
283	{(S)-3-Metil-1-[4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		628,4	5_7_1	2,70
284	[(S)-1-(4-Dipropilamino-piperidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		608,3	5_7_1	2,61
285	[(S)-3-Metil-1-(1-propil-piperidin-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		566,3	5_7_1	2,49
286	{(S)-1-[(1-Bencil-piperidin-3-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		628,3	6_1_1	2,82
287	[(S)-1-(3-Azepan-1-il-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		608,3	6_1_1	2,84
288	{(S)-1-[1-(2,6-Dimetoxi-bencil)-piperidin-4-ilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-		674,3	6_1_1	2,82

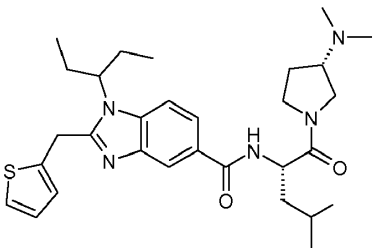
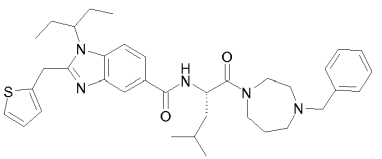
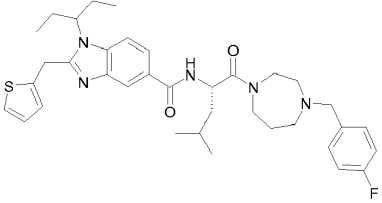
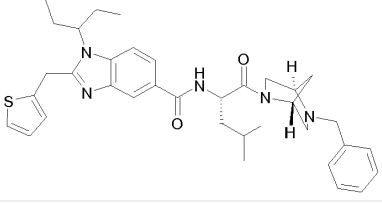
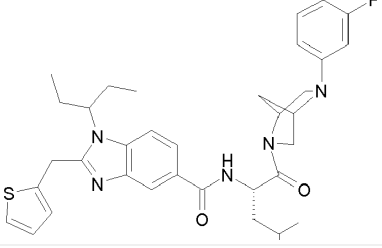
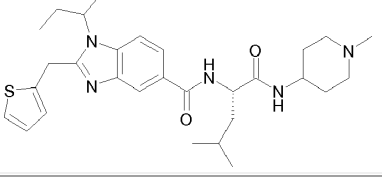
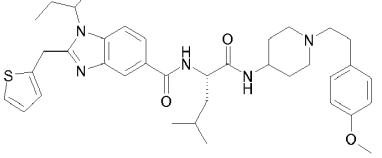
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico				
289	{(S)-3-Metil-1-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		566,3	6_1_1	2,62
290	{(S)-1-[(1-Bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		614,3	6_1_1	2,79
291	{(S)-3-Metil-1-[(1-fenil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		628,3	6_1_1	2,84
292	[(S)-3-Metil-1-(9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		578,3	6_1_1	2,64
293	[(S)-3-Metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		601,2	5_7_1	2,51
294	{(S)-1-[3-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-propilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		596,3	5_7_1	2,25
295	[(S)-3-Metil-1-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		615,4	5_7_1	2,09

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
296	{{(S)-1-[4-(3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-piperidino-1-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		640,3	5_7_1	2,61
297	{{(S)-3-Metil-1-[(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		552,3	5_7_1	2,43
298	[(S)-3-Metil-1-(1-piridin-4-ilmetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		615,3	5_7_1	2,38
299	[(S)-3-Metil-1-(3-piperidin-1-il-pirrolidino-1-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		578,3	5_7_1	2,46
300	{{(S)-3-Metil-1-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-pirrolidino-1-carbonil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		592,3	5_7_1	2,52
301	{{(S)-1-[1-(3-Fluoro-bencil)-piperidin-4-ilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		632,3	5_7_1	2,59
302	{{(S)-3-Metil-1-[(1-fenetil-piperidin-3-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-		642,3	5_7_1	2,99

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	carboxílico				
303	{(S)-1-[(1-Etil-piperidin-3-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		566,3	5_7_1	2,48
304	{(S)-1-[(1-Isobutil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		580,3	5_7_1	2,55
305	((S)-1-[[1-(2-Metoxi-etil)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamoil]-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		582,3	5_7_1	2,55
306	[(S)-3-Metil-1-(1-metil-3-morfolin-4-il-propilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		582,3	5_7_1	2,48
307	{(S)-1-[2-(1-Bencil-piperidin-2-il)-etilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		642,3	5_7_1	2,70
308	[(S)-3-Metil-1-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		615,3	5_7_1	2,40

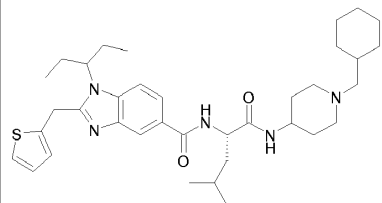
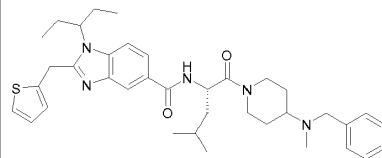
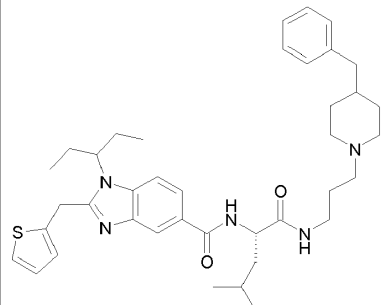
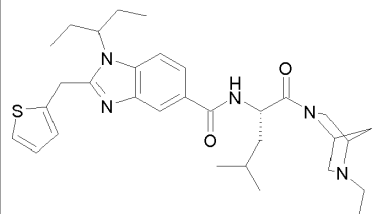
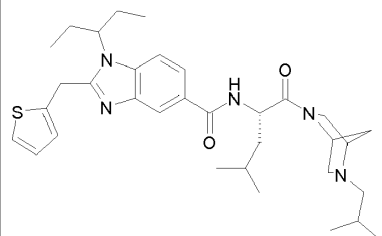
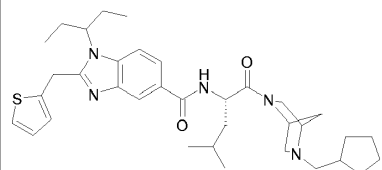
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
309	{(S)-3-Metil-1-[(1-propil-piperidin-3-ilmetil)-carbamoiil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		580,3	5_7_1	2,58
310	((S)-1-[4-[(2-Dimetilaminoetil)-metil-amino]-piperidino-1-carbonil]-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		609,3	5_7_1	2,33
311	[(S)-1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperacino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		644,2	5_7_1	2,62
312	[(S)-3-Metil-1-(4-piridin-2-il-piperacino-1-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		587,3	5_7_1	2,50
313	[(S)-1-(1-Bencil-piperidin-4-ilcarbamoiil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		614,3	5_7_1	2,58
314	[(S)-1-(4-Dietilamino-1-metil-butilcarbamoiil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		582,3	5_7_1	2,54
315	{(S)-1-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperacino-1-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		616,3	5_7_1	3,34

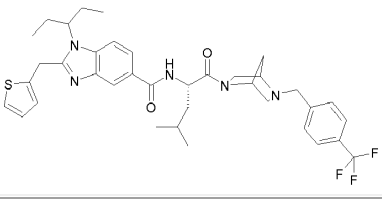
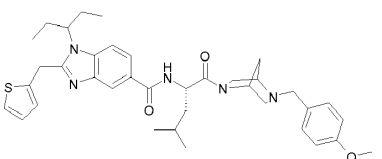
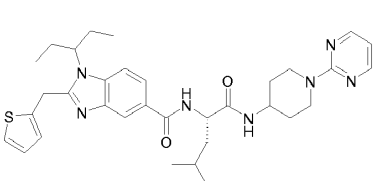
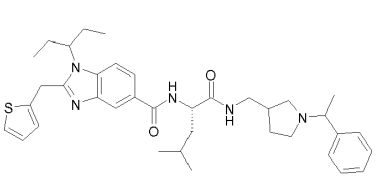
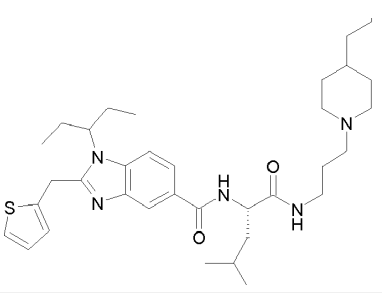
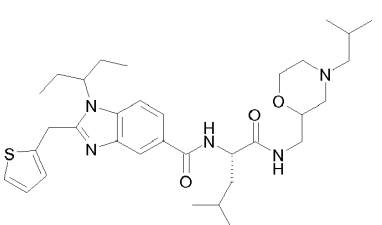
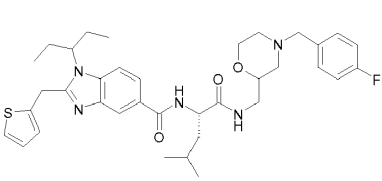
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
316	[(S)-1-(3-Dimetilamino-fenilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		560,3	5_7_1	2,60
317	[(S)-3-Metil-1-(1-fenil-piperidin-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		600,3	5_7_1	2,58
318	[(S)-1-(4-Ciclohexil-piperacino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		592,3	5_7_1	2,58
319	[(S)-1-(1-Bencil-pirrolidin-3-ilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		600,2	5_7_1	2,61
320	{(S)-3-Metil-1-[3-(4-metil-piperidin-1-il)-propilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		580,3	5_7_1	2,56
321	[(S)-1-(4-Ciclopentil-piperacino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		578,3	5_7_1	2,52
322	[(S)-1-((S)-3-Dimetilaminopirrolidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		538,2	5_7_1	2,40

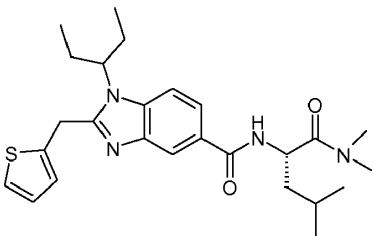
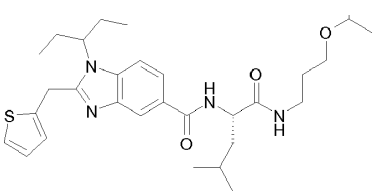
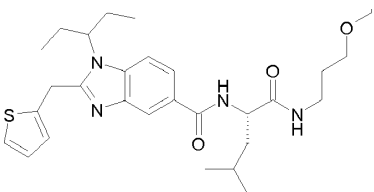
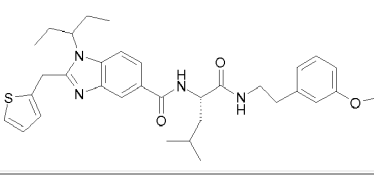
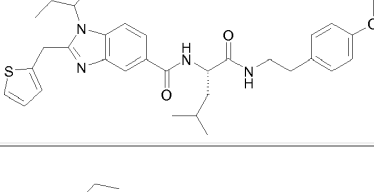
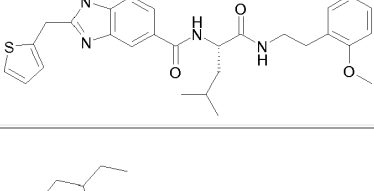
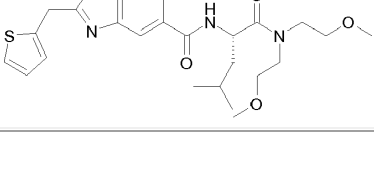
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
323	[(S)-1-(4-Bencil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		614,3	5_7_1	2,61
324	{(S)-1-[4-(4-Fluorobencil)-[1,4]diazepano-1-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		632,3	5_7_1	2,78
325	[(S)-1-((1R,4R)-5-Bencil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		612,2	5_7_1	2,61
326	{(S)-1-[5-(3-Fluorofenil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		616,2	5_7_1	3,17
327	[(S)-3-Metil-1-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		538,2	5_7_1	2,42
328	((S)-1-{1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-piperidin-4-ilcarbamoil}-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		658,3	5_7_1	2,64
329	[(S)-1-(3-Dietilamino-pirrolidino-1-carbonil)-3-		566,3	5_7_1	2,47

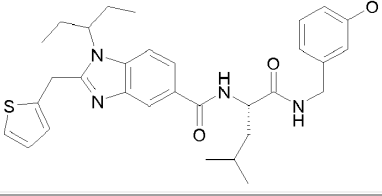
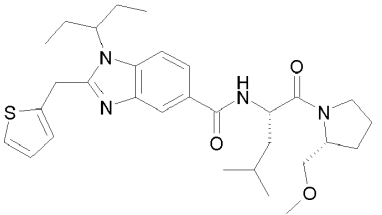
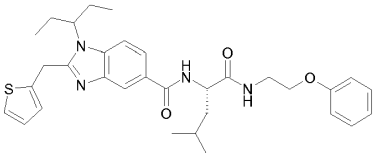
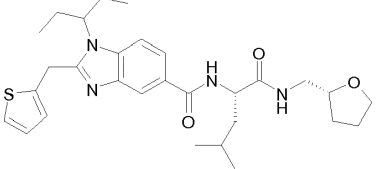
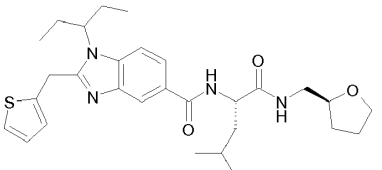
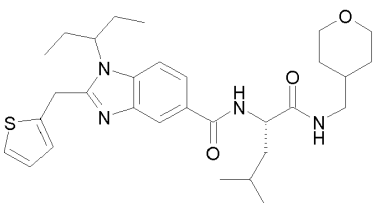
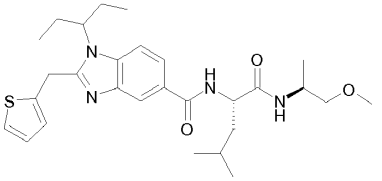
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico				
330	{{(S)-1-[(4-Bencil-morfolin-2-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		630,3	5_7_1	2,60
331	{{(S)-1-[(1-Butil-piperidin-4-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		594,3	5_7_1	2,55
332	{{(S)-1-[3-(3,5-Dimetil-piperidin-1-il)-propilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		594,3	5_7_1	2,63
333	[(S)-3-Metil-1-(3-morfolin-4-il-fenilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		602,2	5_7_1	2,85
334	[(S)-3-Metil-1-(4-morfolin-4-il-piperidino-1-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		594,3	5_7_1	2,43
335	[(S)-1-(4-Azepan-1-il-piperidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		606,3	5_7_1	2,53
336	{{(S)-1-[4-(Bencil-etil-amino)-piperidino-1-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		642,3	5_7_1	2,67

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
337	[(S)-1-(1-Isobutil-piperidin-4-ilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		580,3	5_7_1	2,51
338	[(S)-3-Metil-1-(1-fenil-piperidin-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		628,3	5_7_1	2,63
339	{(S)-3-Metil-1-[3-(3-metil-piperidin-1-il)-propilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		580,3	5_7_1	2,57
340	[(S)-1-(1-Etil-piperidin-4-ilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		552,3	5_7_1	2,44
341	{(S)-1-[3-(4-Bencil-piperacin-1-il)-propilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		657,3	5_7_1	2,48
342	{(S)-1-[3-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-propilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		616,2	5_7_1	2,47
343	{(S)-3-Metil-1-[(4-metil-morfolin-2-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		554,2	5_7_1	2,43
344	[(S)-1-(1-Ciclohexilmetil-piperidin-4-ilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		620,3	5_7_1	2,66

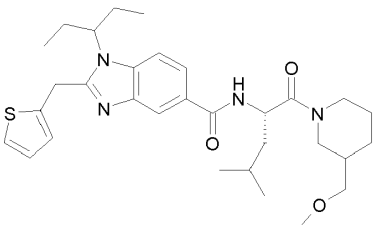
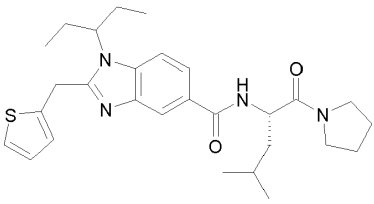
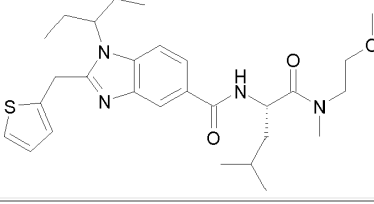
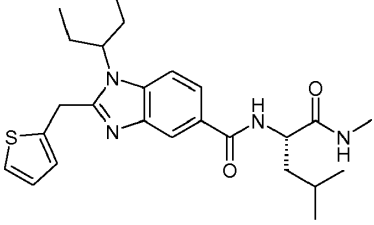
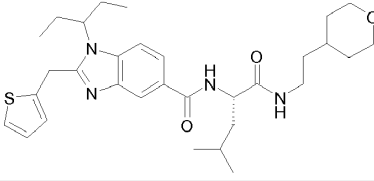
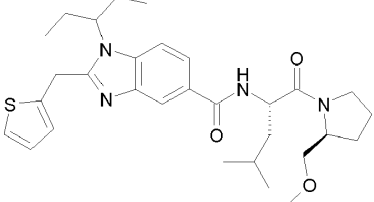
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
345	{{(S)-1-[4-(Bencil-metil-amino)-piperidino-1-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		628,3	5_7_1	2,61
346	{{(S)-1-[3-(4-Bencil-piperidin-1-il)-propilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		656,3	5_7_1	2,78
347	[(S)-1-(5-Etil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		550,2	5_7_1	2,42
348	[(S)-1-(5-isobutil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		578,3	5_7_1	2,52
349	[(S)-1-(5-Ciclopentilmetil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		604,3	5_7_1	2,62
350	{{(S)-3-Metil-1-[5-(4-trifluorometil-bencil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		680,2	5_7_1	2,76

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
351	{(S)-1-[5-(4-Metoxi-bencil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		642,3	5_7_1	2,62
352	[(S)-3-Metil-1-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		602,2	5_7_1	2,65
353	((S)-3-Metil-1-[[1-(1-fenil-etil)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbamoil]-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		628,3	5_7_1	2,73
354	{(S)-3-Metil-1-[3-(4-propil-piperidin-1-il)-propilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		608,3	5_7_1	2,73
355	{(S)-1-[4-Isobutil-morfolin-2-ilmetil]-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		596,3	5_7_1	2,54
356	((S)-1-[[4-(4-Fluoro-bencil)-morfolin-2-ilmetil]-carbamoil]-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		648,3	5_7_1	2,62
357	((S)-1-Dimetilcarbamoil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		469,2	5_7_1	3,03

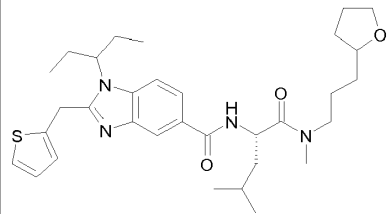
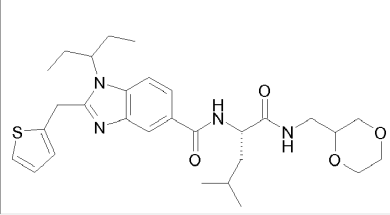
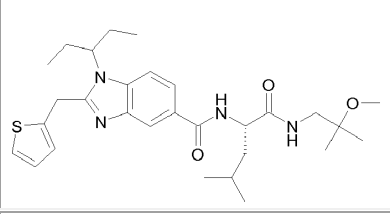
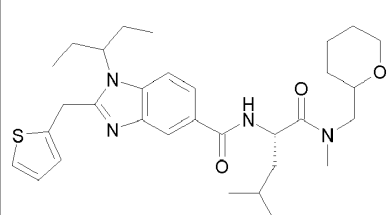
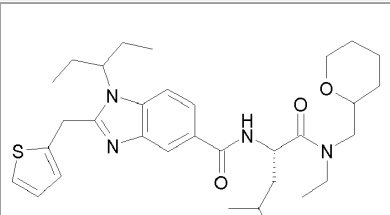
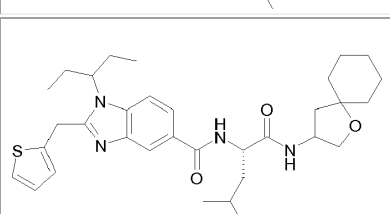
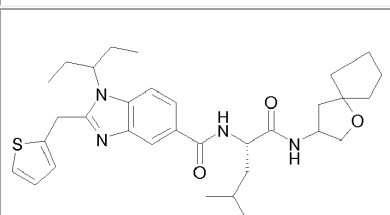
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
358	[(S)-1-(3-Isopropoxi-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		541,2	5_7_1	3,05
359	[(S)-1-(3-Etoxi-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		527,2	5_7_1	2,96
360	{(S)-1-[2-(3-Metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		575,2	5_7_1	3,22
361	{(S)-1-[2-(4-Metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		575,2	5_7_1	3,16
362	{(S)-1-[2-(2-Metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		575,2	5_7_1	3,33
363	{(S)-1-[bis-(2-Metoxi-etil)-carbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		557,3	6_1_1	3,05
364	[(S)-1-(3-Metoxi-bencilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		561,2	5_7_1	3,16

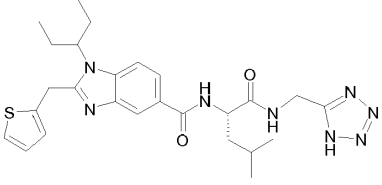
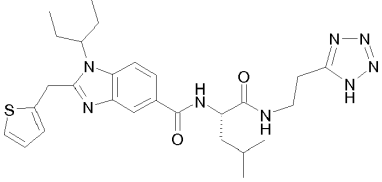
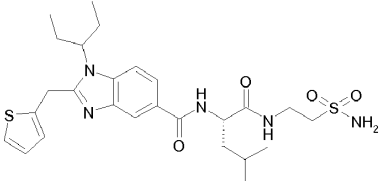
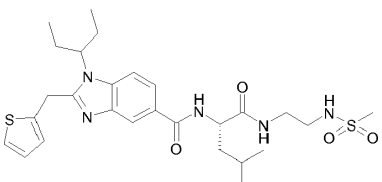
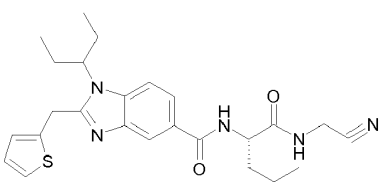
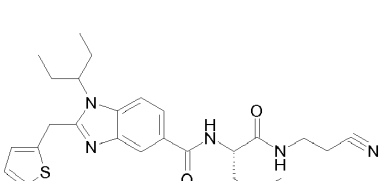
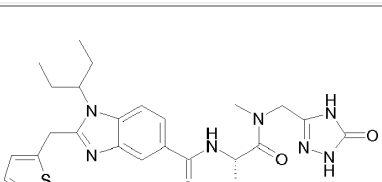
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
365	[(S)-1-((R)-2-Metoximetil-pirrolidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,2	5_7_1	3,07
366	[(S)-3-Metil-1-(2-fenoxi-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		561,2	5_7_1	3,21
367	((S)-3-Metil-1-[(R)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metil]-carbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		525,2	5_7_1	2,89
368	((S)-3-Metil-1-[(S)-1-(tetrahidro-furan-2-il)metil]-carbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		525,2	5_7_1	2,90
369	{(S)-3-Metil-1-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,2	5_7_1	2,85
370	[(S)-1-((S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		513,2	5_7_1	2,90
371	1[(S)-1-(2-Isopropoxi-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido -(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		527,2	5_7_1	3,07

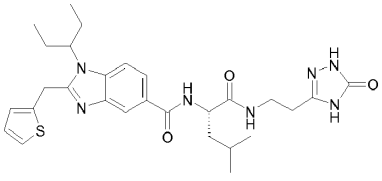
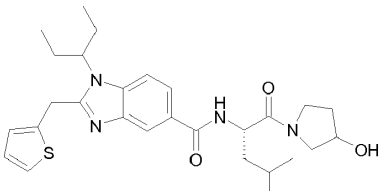
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
372	{(S)-1-[(4-Metoxi-bencil)-metilcarbamoil]-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		575,2	5_7_1	3,28
373	[(S)-1-(4-Metoxi-piperidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,2	5_7_1	2,97
374	[(S)-1-(4-Metoximetil-piperidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		553,3	5_7_1	3,07
375	[(S)-1-(4-Isopropoxi-piperidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		567,3	5_7_1	3,23
376	[(S)-1-(3-Metoxi-piperidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,2	5_7_1	3,13
377	{(S)-3-Metil-1-[metil-(tetrahidro-piran-4-il)-carbamoil]-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,3	6_1_1	2,93
378	[(S)-1-(3-Metoximetil-piperidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		553,2	5_7_1	3,14

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
379	[(S)-3-Metil-1-(pirrolidino-1-carbonil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		495,2	5_7_1	2,98
380	{(S)-1-[(2-Metoxi-etil)-metilcarbamoil]-3-metil-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		513,2	5_7_1	2,94
381	((S)-3-Metil-1-metilcarbamoil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		455,2	5_7_1	2,76
382	{(S)-3-Metil-1-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		553,2	5_7_1	2,95
383	[(S)-1-(2-Etoxi-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		513,2	5_7_1	2,90
384	[(S)-1-((S)-2-Metoximetil-pirrolidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,2	5_7_1	3,08

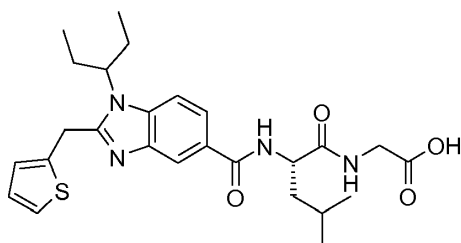
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
385	[(S)-3-Metil-1-(2-propoxi-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		527,2	5_7_1	3,04
386	{(S)-3-Metil-1-[(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,2	5_7_1	2,86
387	{(S)-3-Metil-1-[metil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		539,2	5_7_1	3,02
388	{(S)-3-Metil-1-[3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-propilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		583,3	5_7_1	2,95
389	[(S)-1-(3-Benciloxi-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		589,2	5_7_1	3,24
390	[(S)-1-((S)-3-Benciloxi-pirrolidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		601,2	5_7_1	3,38
391	[(S)-1-(3-Ciclopropilmetoxi-propilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		553,2	5_7_1	3,08
392	((S)-3-Metil-1-{metil-[3-(tetrahidro-furan-2-il)-propil]-carbamoil}-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		567,3	5_7_1	3,11

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
393	{{(S)-1-[[1,4]Dioxan-2-ilmetil]-carbamoil]-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		541,2	5_7_1	2,80
394	[(S)-1-(2-Metoxi-2-metilpropilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		527,2	5_7_1	3,05
395	{{(S)-3-Metil-1-[metil-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-carbamoil]-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		553,2	5_7_1	3,23
396	{{(S)-1-[Etil-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-carbamoil]-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		567,4	6_1_1	3,39
397	[(S)-3-Metil-1-(1-oxa-espiro[4.5]dec-3-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		579,3	5_7_1	3,24
398	[(S)-3-Metil-1-(1-oxa-espiro[4.4]non-3-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		565,2	5_7_1	3,20
399	{{(S)-3-Metil-1-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)-carbamoil]-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		523,2	5_3_1	1,96

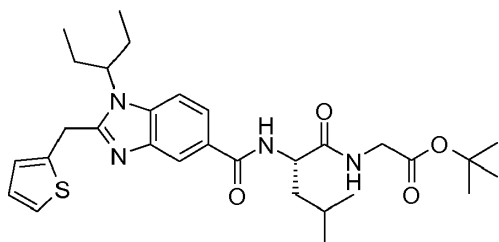
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
					
400	{(S)-3-Metil-1-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		537,2	5_3_1	2,08
401	[(S)-3-metil-1-(2-Sulfamoil-etilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		548,2	3_2_1	1,31
402	[(S)-1-(2-Metanosulfonilamino-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		562,2	5_2_1	3,86
403	[(S)-1-(2-Cianometil-carbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		478,3	4_1_1	1,19
404	[(S)-1-(2-Ciano-etilcarbamoil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		538,3	4_1_1	1,18
405	{(S)-3-Metil-1-[metil-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-carbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		552,3	3_2_1	1,30
406	{(S)-3-Metil-1-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilcarbamoil]-butil}-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-		552,1	4_1_1	1,11

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	R _t [min]
	benzoimidazol-5-carboxílico				
407	[(S)-1-(3-Hidroxi-pirrolidino-1-carbonil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		511,3	6_6_1	2,74

Ejemplo 408: Ácido ((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoilamino)acético



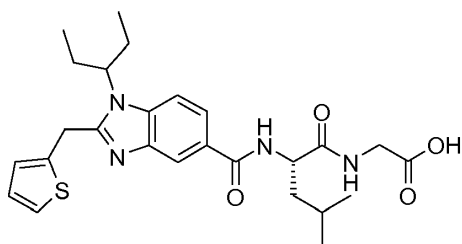
- 5 a) Éster terc-butílico de ácido ((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoilamino)acético



- 10 Se añadieron a 0°C 12 mg de HOAT, 41 mg de EDC y 0,13 ml de DIPEA a una solución de 100 mg de ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico en 1 ml de DMF seca. Después de 15 min, se añadieron 30 mg de hidrocloreto de éster terc-butílico de glicina y 0,03 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC para dar 32 mg (32%) de éster
- 15 terc-butílico de ácido ((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoilamino)acético.

C₃₀H₄₂N₄O₄S (554,75), LCMS (método 5_3_1): R_t = 2,30 min, m/z= 555,23 [M+H]⁺

- 20 b) Ácido ((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoilamino)acético



5 Se hicieron reaccionar 32 mg de éster terc-butílico de ácido ((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoilamino)acético con 0,8 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a ta durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar 28 mg (91%) de ácido ((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoilamino)acético.

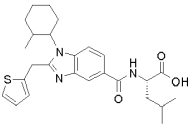
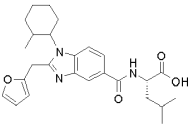
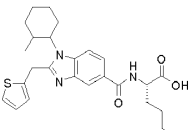
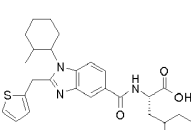
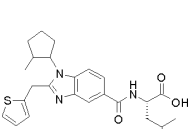
$C_{26}H_{34}N_4O_4S$ (498,64), LCMS (método 5_5_1): $R_t = 1,91$ min, $m/z = 499,20$ $[M+H]^+$

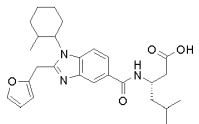
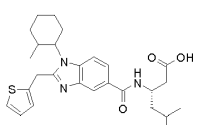
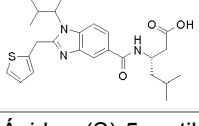
10 Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 408:

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z $[M+H]^+$	Método de LCMS	R_t [min]
409	Ácido (S)-1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-pirrolidino-2-carboxílico		539,3	6_6_1	2,87
410	Ácido (R)-1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-pirrolidino-2-carboxílico		539,3	3_1_1	1,50
411	Ácido 1-((S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoil)-azetidino-3-carboxílico		525,2	6_6_1	2,77

15 Los siguientes ejemplos se obtuvieron después de la separación de las mezclas diastereoisómeras usando fases estacionarias quirales bien mediante HPLC preparativa usando un sistema Waters Alliance 2695 (caudal 1 ml/min) o bien mediante SFC usando un sistema Thar. Las condiciones de separación se describen posteriormente. (En los compuestos descritos en la siguiente tabla, la configuración absoluta del aminoácido es según se dibuja, los diastereoisómeros separados son las formas diastereoisómeras de la parte de metil-ciclohexilamina o metil-ciclopentilamina).

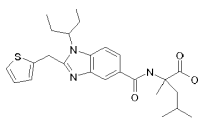
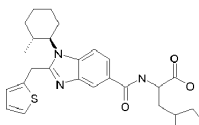
Ej. N°	Estructura y nombre químico de la mezcla diastereoisómera	Condiciones de sep. quiral	N° del diastereoisómero	R_t [min] (sep.)	% de	Masa Obs.	Método de LCMS (no quiral)	R_t [min] (no quiral)
412		Waters HPLC; Chiralpak IA-81 ; 25 0x4,6 mm; heptano + iPrOH + MeOH 6+1	1	10,06	>99	468,19	6_3_1	1,51
413			2	11,18	98,8	468,19	6_3_1	1,51

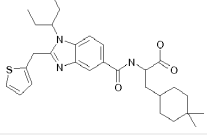
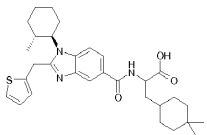
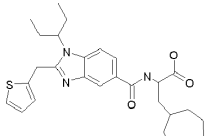
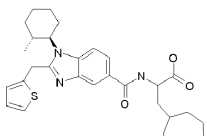
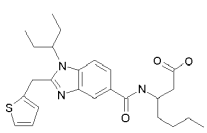
Ej. N°	Estructura y nombre químico de la mezcla diastereoisómera	Condiciones de sep. quiral	N° del diastereoisómero	Rt [min] (sep.)	% de	Masa Obs.	Método de LCMS (no quiral)	Rt [min] (no quiral)
		+1 + NH ₄ Ac al 0,1%						
414	Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico		3	12,83	>99	468,19	6_3_1	1,50
415			4	14,30	98,3	468,20	6_3_1	1,49
416		Waters HPLC; Chiralpak IA-81 ; 25 0x4,6 mm; heptano + iPrOH + MeOH 5+1 +1 + NH ₄ Ac al 0,1%	1	7,93	>99	452,41	6_2_1	1,92
417			2	8,94	94,6	452,41	6_2_1	1,89
418	Ácido (S)-2-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico		3	9,70	79,0	452,41	6_2_1	1,87
419			4	10,42	76,1	452,41	6_2_1	1,89
420		Waters HPLC; Chiralpak IA-103 ; 25 0 x 4,6 mm; heptano + iPrOH + MeOH + MeCN 7+1 + 0,5 + 0,5 + NH ₄ Ac al 0,1%	1	16,84	>99	468,27	5_7_1	3,02
421			2	19,90	98,7	468,14	5_7_1	2,99
422	Ácido (S)-2-[[1-(2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		3	21,52	97,9	468,22	5_7_1	2,94
423			4	26,32	>99	468,24	5_7_1	2,94
424		Waters HPLC; Chiralpak IA-103 ; 25 0 x 4,6 mm; heptano + iPrOH + MeOH + MeCN 8+1 + 0,5 + 0,5 + NH ₄ Ac al 0,1%	1	18,44	>99	508,20	5_7_1	3,16
425			2	23,22	86	508,20	5_7_1	3,17
426	Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		3	24,72	>99	508,26	5_7_1	3,16
427			4	30,44	95,8	508,24	5_7_1	3,15
428		Thar SFC; Chiralpak AD-H ; 25 0 x 4,6 mm; MeOH 20%	1	20,78	>99	452,09	5_5_1	2,05
429			2	22,93	85,0	452,09	5_5_1	2,05
430	Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico		3	25,42	77,7	452,09	5_5_1	2,04
431			4	29,69	9,6	452,09	5_5_1	2,06
432		Waters HPLC;	1	7,77	>99	466,25	7_1_1	1,26

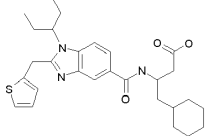
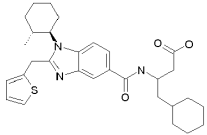
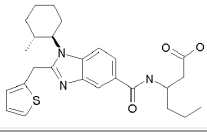
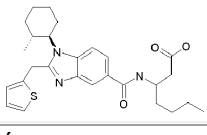
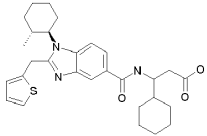
Ej. N°	Estructura y nombre químico de la mezcla diastereoisómera	Condiciones de sep. quiral	N° del diastereoisómero	Rt [min] (sep.)	% de	Masa Obs.	Método de LCMS (no quiral)	Rt [min] (no quiral)
433		Chiralpak IA-81 ; 25 0x4,6 mm; heptano + iPrOH + MeOH 4+1 +1 + NH ₄ Ac al 0,3%	2 ⁺	7,98	>99	466,20	6_5_1	2,13
434	Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		3 ⁺	9,16	96,0	466,20	6_5_1	2,11
435	Ácido (S)-3-[[2-furan-2-ilmetil-1-(2-metilciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico		4	11,96	95,0	466,19	6_6_1	2,92
436		Waters HPLC; Chiralpak IA-103 ; 25 0 x 4,6 mm; heptano + iPrOH + MeOH 5+1 +1 + NH ₄ Ac al 0,1%	1	10,51	>99	482,15	5_7_1	2,98
437			2	13,92	>99	482,15	5_7_1	2,98
438	Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		3	15,74	91	482,24	5_7_1	2,91
439	Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		4	18,11	85	482,23	5_7_1	2,93

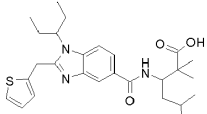
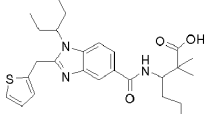
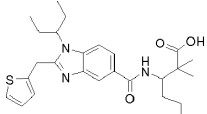
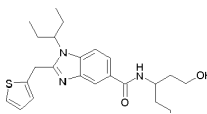
• En la primera prueba Dia 22 y 23 se eluían conjuntamente a los 10,40 min, en una segunda prueba este pico se separaba en Dia 22 y 23 usando heptano + iPrOH + MeOH 8 + 1 + 1 + NH₄Ac al 0,1%

- 5 Los siguientes enantiómeros o diastereoisómeros se obtuvieron después de la separación de los racematos o las mezclas diastereoisómeras mediante HPLC preparativa usando un sistema Waters Alliance 2695 y columnas quirales y mezclas de disolventes a un caudal de 1 ml/min según se da en la siguiente tabla. En algunos casos, está presente más de un centro quiral en la molécula, las mezclas de partida consistían en epímeros en centro quiral de aminoácido o aminoalcohol.

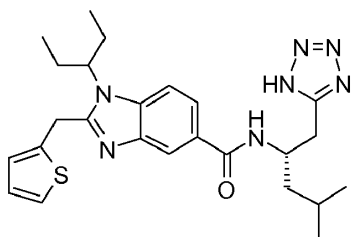
Ej. N°	Estructura y nombre químico de la mezcla diastereoisómera	Condiciones de sep. quiral	N° del diastereoisómero	Rt [min] (sep.)	% de	Masa Obs.	Método de LCMS (no quiral)	Rt [min] (no quiral)
440		LC_8, 1 ml/min, IA 103 4,6 x 250 mm, Hep:EtO H:MeOH 10:1:1 preaccond. TFA	1	8,73	>99,5	456,26	6_1_1	2,90
441	Ácido 2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetilpentanoico		2	10,77	93	456,26	6_1_1	2,90
442		LC_3, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 67 4,6 x 250 mm, Hep:EtO H:MeOH 1:1:1 preaccond. TFA	1	4,60	96,6	494,36	6_6_1	3,2
443	Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-		2	7,02	98,7	494,37	6_6_1	3,2

Ej. N°	Estructura y nombre químico de la mezcla diastereoisómera	Condiciones de sep. quiral	N° del diastereoisómero	Rt [min] (sep.)	% de	Masa Obs.	Método de LCMS (no quiral)	Rt [min] (no quiral)
	propiónico							
444		LC_01, 1 ml/min, Chiralpak AD-H-55 4,6 x 250 mm, MeCN:MeOH 9:1, preacond. TFA	1	4,94	>99,5	510,25	3_1_1	1,66
445	Ácido 3-(4,4-dimetilciclohexil)-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		2	8,54	98	510,42	4_1_1	1,31
446		LC_01, 1 ml/min, Chiralpak AD-H-119 4,6 x 250 mm, MeCN:EtOH:MeOH 6:1:1, +DEA al 0,1%	1	5,14	>99,5	536,45	4_1_1	1,39
447	3-(4,4-dimetilciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		2	11,30	>99,5	536,43	4_1_1	1,40
448		LC_04, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, Hep:EtOH:MeOH 6:1:1 preacond. TFA	1	9,22	99,6	496,2	4_1_1	1,3
449	Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		2	14,68	99,7	496,26	4_1_1	1,3
450		LC_04, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, Hep:EtOH:MeOH 6:1:1	1	10,17	>99,5	522,45	4_1_1	1,35
451	Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		2	17,30	>99,5	522,45	4_1_1	1,36
452		LC_03, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, Hep:EtOH:MeOH 10:1:1	1	9,20	>99,5	456,29	5_1_1	4,1

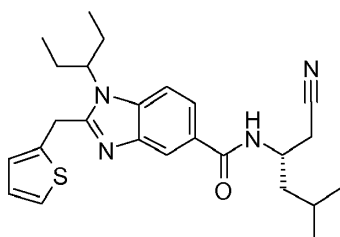
Ej. N°	Estructura y nombre químico de la mezcla diastereoisómera	Condiciones de sep. quiral	N° del diastereoisómero	Rt [min] (sep.)	% de	Masa Obs.	Método de LCMS (no quiral)	Rt [min] (no quiral)
453	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		2	13,20	>99,5	456,15	5_7_1	2,74
454		LC_03, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, Hep:EtOH:MeOH 10:1:1	1	9,54	>99,5	496,18	5_7_1	3,00
455	Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		2	14,14	>99,5	496,17	5_7_1	2,96
456		LC_02, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, Hep:EtOH:1:1, precon. DEA	1	6,06	>99,5	522,27	5_5_1	1,56
457	Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico		2	9,42	99,9	522,26	5_5_1	1,56
458		LC_04, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, Hep:EtOH:MeOH 5:1:1 precon. TFA	1	6,30	>99,5	468,20	3_2_1	1,38
459	Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico		2	9,28	>99,5	468,20	3_2_1	1,39
460		LC_04, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, Hep:EtOH:MeOH 5:1:1 precon. TFA	1	5,83	>99,5	468,2	3_2_1	1,39
461	Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico		2	8,23	>99,5	468,19	3_2_1	1,44
462		LC_05, 0.75 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, EtOH	1	8,82	>99,5	508,27	3_1_1	1,58

Ej. N°	Estructura y nombre químico de la mezcla diastereoisómera	Condiciones de sep. quirál	N° del diastereoisómero	Rt [min] (sep.)	% de	Masa Obs.	Método de LCMS (no quirál)	Rt [min] (no quirál)
463	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico		2	12,46	99,2	508,26	3_1_1	1,59
464		LC_11, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, Hep:iPrOH:MeOH 20:1:1	1	6,68	>99,5	484,26	6_6_1	4,04
465	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico		2	8,99	>99,5	484,26	6_6_1	4,04
466		LC_03, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, MeCN:MeOH 9:1, preacond. TFA	1	9,19	>99,5	470,29	3_1_1	1,44
467	Ácido 3-[[1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico		2	17,56	99,0	470,27	3_1_1	1,44
468		LC_03, 1 ml/min, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, MeCN:MeOH 9:1, preacond. TFA	1	3,44	88,6	484,25	3_1_1	1,50
469	Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico		2	5,95	98,9	484,24	3_1_1	1,49
470		LC_01, 1 ml/min, AS-H80 4,6 x 250 mm, Hep:iPrOH:MeOH 20:1:1	1	5,98	>99,5	428,24	5_7_1	2,64
471	Ácido 1-(1-etilpropil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico [1-(2-hidroxi-etil)-butil]-amida de ácido		2	7,74	>99,5	428,25	5_7_1	2,67

Ejemplo 472: [(S)-3-Metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



a) ((S)-1-Cianometil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



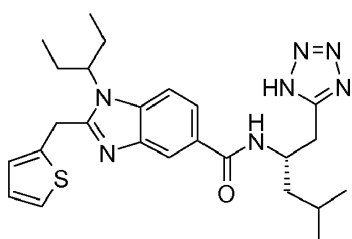
5

Se añadieron a 0°C 2,04 g de HOAT, 3,45 g de EDC y 4,35 ml de DIPEA a una solución de 4,93 g de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 50 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 3,29 g de hidrocloreto de (S)-3-amino-5-metil-hexanonitrilo y 4,35 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 4 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 3 mediante la adición de solución acuosa de hidrogenosulfato sódico 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Se obtuvieron 5,90 g (90%) de ((S)-1-cianometil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

10

15 $C_{25}H_{32}N_4OS$ (436,62), LCMS (método 5_1_1): Rt = 4,58 min, m/z= 437,21 [M+H]⁺

b) [(S)-3-Metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



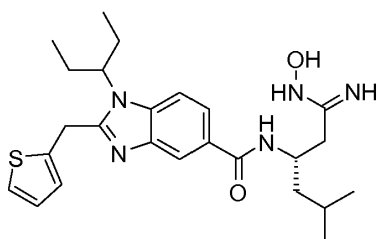
20

Se calentaron bajo argón durante 48 h 218 mg de ((S)-1-cianometil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y 124 mg de azidotrimetilestaño en 10 ml de tolueno seco. El producto en bruto precipitado se aisló mediante succión y a continuación se disolvió en solución acuosa de bicarbonato sódico al 10% y se filtró con adición de carbón vegetal. El pH del filtrado se ajustó hasta 5, y el producto precipitado se aisló mediante succión, se lavó con agua y se secó a vacío para obtener 100 mg (42%) de [(S)-3-metil-1-(1 H-tetrazol-5-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

25

$C_{25}H_{32}N_7OS$ (479,65), LCMS (método 3_1_1): Rt = 1,48 min, m/z= 480,22 [M+H]⁺

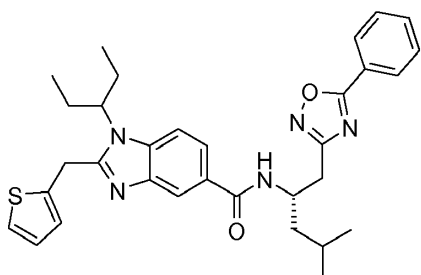
Ejemplo 473: [(S)-1-(N-Hidroxicarbamimidometil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico quiral



5 Se añadieron 1,11 g de hidrocloreto de hidroxilamina a 700 mg de ((S)-1-cianometil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 7 ml de THF seco y 7 ml de metanol seco, seguido por la adición de 2,7 ml de trietilamina. La reacción se calentó hasta reflujo durante la noche, a continuación se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para obtener 175 mg (23%) de [(S)-1-(N-hidroxicarbamimidometil)-3-metilbutil]-amida de
10 ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

$C_{25}H_{35}N_5O_2S$ (469,65), LCMS (método 5_1_1): Rt = 3,45 min, m/z= 470,32 [M+H]⁺

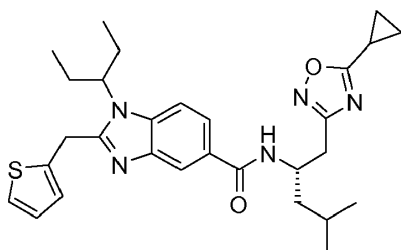
Ejemplo 474: [(S)-3-Metil-1-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



15 Una mezcla de 88 mg de [(S)-1-(N-hidroxicarbamimidometil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, 26 mg de cloruro de benzoilo y 78 mg de carbonato potásico en 0,5 ml de THF seco se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 120°C durante 15 min. La reacción se recogió en agua, el pH se ajustó hasta 7 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo resultante se purificó mediante HPLC para aislar 19 mg (18%) de [(S)-3-metil-1-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
20

$C_{32}H_{37}N_5O_2S$ (555,27), LCMS (método 5_7_1): Rt = 3,59 min, m/z= 556,26 [M+H]⁺

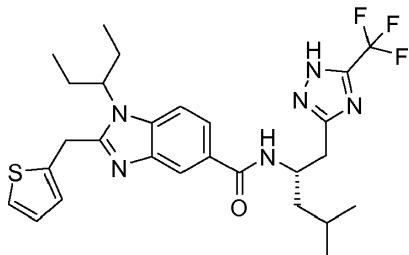
25 Ejemplo 475: [(S)-1-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



30 El compuesto del epígrafe se preparó análogamente al ejemplo 474 mediante la reacción de [(S)-1-(N-hidroxicarbamimidometil)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

$C_{29}H_{37}N_5O_2$ (519,71), LCMS (método 5_7_1): $R_t = 3,10$ min, $m/z = 520,25$ $[M+H]^+$

Ejemplo 476: [(S)-3-Metil-1-(5-trifluorometil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

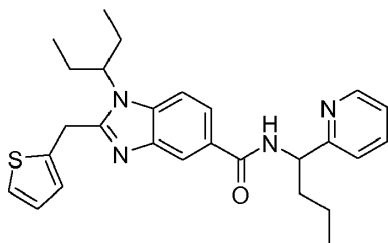


- 5 Una mezcla de 50 mg de ((S)-1-cianometil-3-metil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, 45 mg de hidrazida de ácido trifluoroacético y 4 mg de carbonato potásico en 0,6 ml de etanol se calentó hasta 200°C en un reactor de microondas durante 24 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante HPLC para obtener 6 mg (10%) de [(S)-3-metil-1-(5-trifluorometil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

10

$C_{27}H_{33}F_3N_6OS$ (546,66), LCMS (método 6_6_1): $R_t = 3,14$ min, $m/z = 547,32$ $[M+H]^+$

Ejemplo 477: (1-Piridin-2-il-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



- 15 Se añadieron a 0°C 10 mg de HOAT, 35 mg de EDC y 0,1 ml de DIPEA a una solución de 50 mg de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 2 ml de DMF seca. Después de 15 min, se añadieron 25 mg de 1-piridin-2-ilbutilamina y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Se obtuvieron 70 mg (100%) de (1-piridin-2-il-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

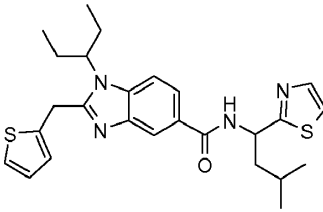
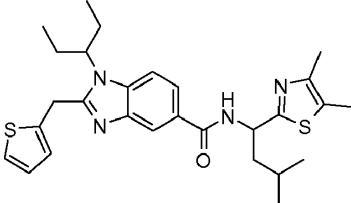
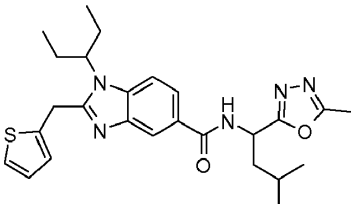
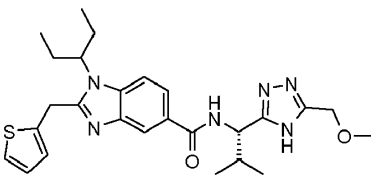
20

$C_{27}H_{32}N_4OS$ (460,64), LCMS (método 5_6_1): $R_t = 1,79$ min, $m/z = 461,19$ $[M+H]^+$

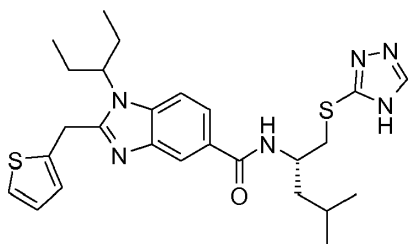
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 477:

25

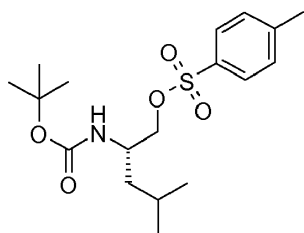
Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z $[M+H]^+$	Método de LCMS	R_t [min]
478	(3-Metil-1-piridin-3-il-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		475,2	5_3_1	1,88
479	(3-Metil-1-tiazol-2-il-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		481,2	3_2_1	1,46

Ej. N°	Nombre Químico	Estructura	m/z [M+H] ⁺	Método de LCMS	Rt [min]
					
480	[1-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-3-metil-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		509,3	3_2_1	1,49
481	[3-Metil-1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		480,2	6_6_1	2,97
482	[(S)-1-(5-Metoximetil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metilpropil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico		495,3	3_1_1	1,36

Ejemplo 483: [(S)-3-Metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



a) Éster (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentílico de ácido tolueno-4-sulfónico



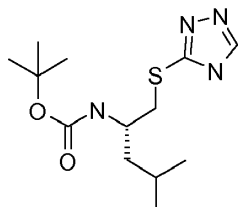
5

Se añadieron 4,74 g de cloruro de p-toluenosulfonilo, 7,2 ml de TEA y 0,25 g de DMAP a una solución de 4,50 g de Boc-L-leucinol en 30 ml de THF. La reacción se agitó a ta durante la noche. A continuación, el pH de la reacción se

ajustó hasta 6 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 6,94 g de (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentílico de ácido toluen-4-sulfónico.

5 $C_{18}H_{29}NO_5S$ (371,50) MS (ESI LCMS (método 8_1_1): $R_t = 1,14$ min, $m/z = 271,90$ $[M+H-Boc]^+$)

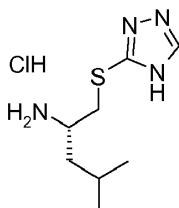
b) Éster terc-butílico de ácido [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-carbámico



10 Se añadieron 112 mg de carbonato potásico a 250 mg de éster (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentílico de ácido tolueno-4-sulfónico en 2,5 ml de acetona y 0,5 ml de agua, seguido por la adición de 75 mg de 4H-1,2,4-triazol-3-ol. La reacción se calentó en un reactor de microondas durante 5 min a 100°C. A continuación, el pH se ajustó hasta 7 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 161 mg (80%) de éster terc-butílico de ácido [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-carbámico.

15 $C_{13}H_{24}N_4O_2S$ (300,43), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 301,00$ $[M+H]^+$

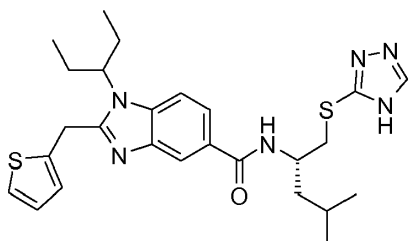
c) Hidrocloruro de (S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butilamina



20 Se hicieron reaccionar 160 mg de éster terc-butílico de ácido [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-carbámico con 2,6 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a ta durante 2 h. La reacción se concentró a vacío y el producto en bruto resultante se usó sin purificación adicional. Se obtuvieron 125 mg (100%) de hidrocloruro de (S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butilamina.

$C_8H_{16}N_4S$ (200,31), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,18$ min, $m/z = 201,00$ $[M+H]^+$

25 d) [(S)-3-Metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

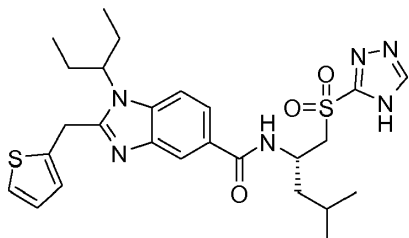


30 Se añadieron a 0°C 84 mg de HOAT, 151 mg de EDC y 0,47 ml de DIPEA a una solución de 185 mg de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 3 ml de DMF seca. Después de 15 min, se añadieron 133 mg de hidrocloruro de (S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butilamina y la reacción se agitó a ta durante 20 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 2 M, solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Después de la purificación mediante HPLC, se obtuvieron 64 mg (22%) de

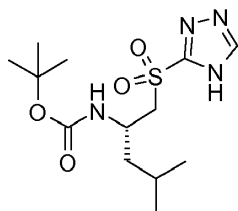
[(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

$C_{26}H_{34}N_6OS_2$ (510,73); LCMS (método 3_1_1): $R_t = 1,50$ min, $m/z = 511,18$ $[M+H]^+$

- 5 Ejemplo 484: [(S)-3-Metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



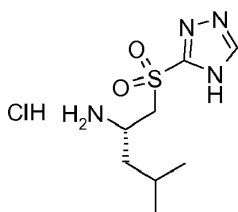
a) Éster terc-butílico de ácido [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butil]-carbámico



- 10 Se añadieron 6 mg de volframato sódico y 0,2 ml de peróxido de hidrógeno (35%) a 750 mg de éster terc-butílico de ácido [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanilmetil)-butil]-carbámico en 10 ml de acetonitrilo y 1 ml de agua. La reacción se agitó durante la noche, a continuación se añadieron otros 6 mg de volframato sódico y 0,2 ml de peróxido de hidrógeno (35%) y después de 24 h la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC para obtener 126 mg (18%) de éster terc-butílico de ácido [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butil]-carbámico.

$C_{13}H_{24}N_4O_4S$ (332,42), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 233,10$ $[M+H-Boc]^+$

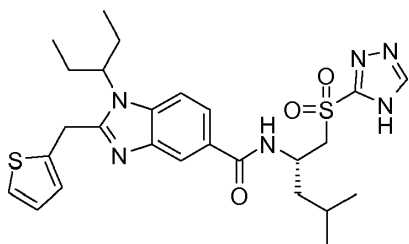
b) Hidrocloruro de (S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butilamina



- 20 Se disolvieron 200 mg de éster terc-butílico de ácido [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butil]-carbámico en 6 ml de dioxano y se hicieron reaccionar con 2,2 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a ta durante 16 h. La reacción se concentró a vacío y el producto en bruto resultante se usó sin purificación adicional. Se obtuvieron 120 mg (100%) de hidrocloruro de (S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butilamina.

25 $C_8H_{16}N_4O_2S$ (232,31), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,17$ min, $m/z = 233,15$ $[M+H]^+$

c) [(S)-3-Metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

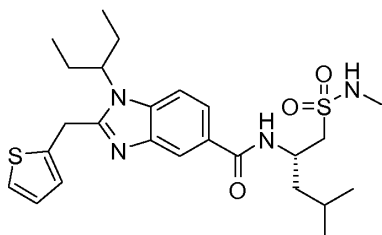


5 Se añadieron a 0°C 25 mg de HOAT, 85 mg de EDC y 0,36 ml de DIPEA a una solución de 120 mg de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 1 ml de DMF seca. Después de 15 min, se añadieron 108 mg de hidrocloreuro de (S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butilamina y la reacción se agitó a ta durante 20 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 2 M, solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Después de la purificación mediante HPLC, se obtuvieron 163 mg (82%) de

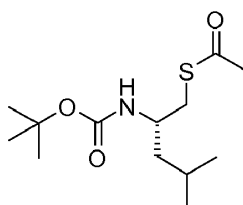
10 [(S)-3-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-sulfonilmetil)-butil]-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

$C_{26}H_{34}N_6O_3S_2$ (542,73), LCMS (método 3_1_1): Rt = 1,45 min, m/z= 543,24 [M+H]⁺

15 Ejemplo 485: ((S)-3-Metil-1-metilsulfamoilmetil-butyl)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



a) Éster S-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentílico) de ácido tioacético

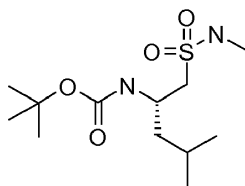


20 Se añadieron 308 mg de tioacetato potásico a 1,00 g de éster (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentílico de ácido tolueno-4-sulfónico en 10 ml de DMF. Después de 24 h a temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre agua, a continuación el pH se ajustó hasta 9 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera hasta neutralidad, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 0,67 g (90%) de éster S-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentílico) de ácido tioacético.

25

$C_{13}H_{25}NO_3S$ (275,41), LCMS (método 8_1_1): Rt = 1,00 min, m/z= 176,15 [M+H-Boc]⁺

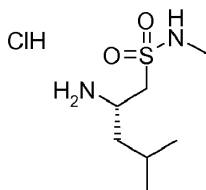
b) Éster terc-butílico de ácido ((S)-3-metil-1-metilsulfamoilmetil-butil)-carbámico



5 Se añadieron a 10°C en varias porciones 920 mg de éster S-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentílico) de ácido tioacético a una solución de 1,78 g de N-clorosuccinimida en 5 ml de acetonitrilo y 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La reacción se mantuvo a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se diluyó con THF, las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío a temperatura ambiente. El cloruro de sulfonilo en bruto se disolvió en 10 ml de THF y se trató con 30 ml de solución de metilamina 2 M en THF. Después de 16 h a ta, la reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa sat. de bicarbonato sódico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y el residuo resultante se purificó mediante HPLC para obtener 53 mg (5%) de éster terc-butílico de ácido ((S)-3-metil-1-metilsulfamoilmetil-butil)-carbámico.

$C_{12}H_{26}N_2O_4S$ (294,42), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,87 min, m/z= 195,10 [M+H-Boc]⁺

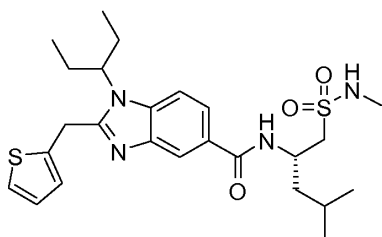
15 c) Hidrocloruro de metilamida de ácido (S)-2-amino-4-metil-pentano-1-sulfónico



20 Se disolvieron 105 mg de éster terc-butílico de ácido ((S)-3-metil-1-metilsulfamoilmetil-butil)-carbámico en 2 ml de dioxano y se hicieron reaccionar con 1,3 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a ta durante 16 h. La reacción se concentró a vacío y el producto en bruto resultante se usó sin purificación adicional. Se obtuvieron 60 mg (100%) de hidrocloruro de metilamida de ácido (S)-2-amino-4-metil-pentano-1-sulfónico.

$C_7H_{18}N_2O_2S$ (194,30), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,18 min, m/z= 195,15 [M+H]⁺

d) ((S)-3-metil-1-metilsulfamoilmetil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

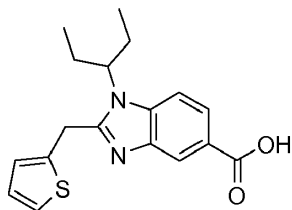


25 Se añadieron a 0°C 17 mg de HOAT, 56 mg de EDC y 0,24 ml de DIPEA a una solución de 80 mg de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 0,5 ml de DMF seca. Después de 15 min, se añadieron 60 mg de hidrocloruro de metilamida de ácido (S)-2-amino-4-metil-pentano-1-sulfónico y la reacción se agitó a ta durante 20 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. La reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 2 M, solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Después de la purificación mediante HPLC, se obtuvieron 55 mg (45%) de ((S)-3-metil-1-metilsulfamoilmetil-butil)-amida de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

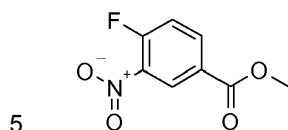
35 $C_{25}H_{33}N_4O_3S_2$ (504,72), LCMS (método 3_1_1): Rt = 1,49 min, m/z= 505,24 [M+H]⁺

Preparación de productos intermedios:

Ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



a) Éster metílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico

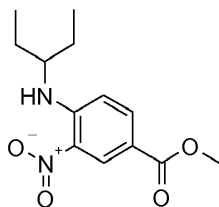


Se disolvieron 5,55 g de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 50 ml de metanol, se añadieron 6,4 ml de ácido sulfúrico concentrado y la reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió, se vertió en hielo y el producto precipitado se recogió mediante succión y se secó a vacío. Se obtuvieron 5,40 g (90%) de éster metílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico.

10

$C_8H_6FNO_4$ (199,14), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,28$ min, $m/z = 200,05$ $[M+H]^+$

b) Éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoico



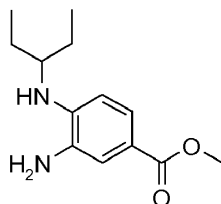
15

Se añadieron 5,60 g de carbonato potásico a una solución de 5,38 g de éster metílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 25 ml de DMF abs., seguido por 2,67 g de 3-aminopentano. Después de 3 h a ta, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 7,01 g (97%) de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoico como un aceite pardo claro.

20

$C_{13}H_{18}N_2O_4$ (266,30), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,80$ min, $m/z = 267,15$ $[M+H]^+$

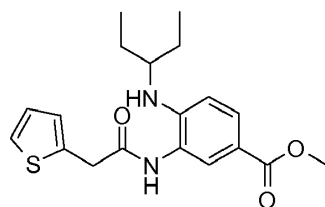
c) Éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico



5 Se disolvieron 7,00 g de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoico en 70 ml de etanol, se añadieron 0,35 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita, el filtrado se concentró y, después de la cristalización en éter dietílico, se obtuvieron 5,00 g (65%) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico.

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236,31), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,09 min, m/z= 237,15 [M+H]⁺

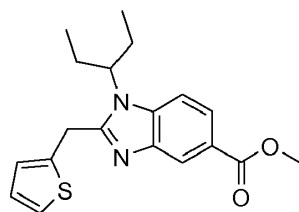
d) Éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico



10 Se añadieron a 0°C 1,49 g de HOBt, 2,11 g de EDC y 2,6 ml de DIPEA a una solución de 1,56 g de ácido tiofen-2-ilacético en 25 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 2,36 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico y 2,6 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cristalización en éter dietílico para dar 2,78 g (77%) de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico.

15 $C_{19}H_{24}N_2O_3S$ (360,48), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,63 min, m/z= 361,15 [M+H]⁺

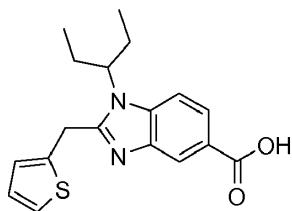
20 e) Éster metílico de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



25 Se disolvieron 0,72 g de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico en 5 ml de dioxano seco y se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. La reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 120°C durante 10 min y se concentró para dar 0,69 g (100%) de éster metílico de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como un sólido pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$C_{19}H_{22}N_2O_2S$ (342,46), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,25 min, m/z= 343,15 [M+H]⁺

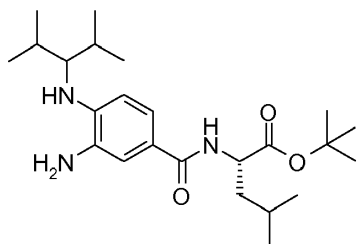
f) Ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



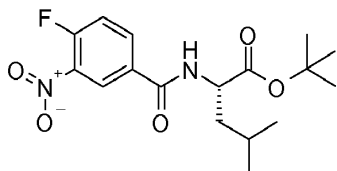
5 Se añadieron 4 ml de metanol y 4 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 M a 0,69 g de éster metílico de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y la reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 110°C durante 5 min. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. Después de la cristalización en éter diisopropílico, se obtuvieron 0,46 g (96%) de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

10 $C_{18}H_{20}N_2O_2S$ (328,43), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,04$ min, $m/z = 329,15$ $[M+H]^+$

Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



a) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-(4-Fluoro-3-nitro-benzoilamino)-4-metil-pentanoico

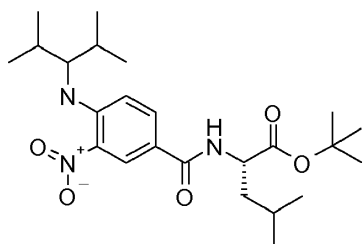


15 Se añadieron a 0°C 7,43 g de HOBt, 10,54 g de EDC y 8,9 ml de DIPEA a una solución de 9,26 g de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 100 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 12,31 g de hidrocloreto de éster terc-butílico de L-leucina y 8,9 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 4 h. A continuación, la reacción se concentró hasta aproximadamente una quinta parte de su volumen y se vertió en agua. A continuación, se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar 17,65 g (100%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-(4-fluoro-3-nitro-benzoilamino)-4-metil-pentanoico como un aceite pardo, que se usó sin purificación adicional en la etapa posterior.

20

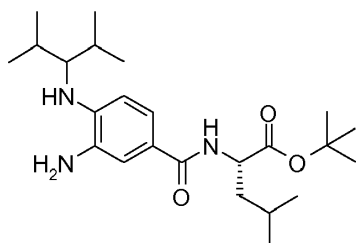
25 $C_{17}H_{23}FN_2O_5$ (354,38), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,71$ min, $m/z = 299,15$ $[M+H^+ - tBu]$

b) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



5 Se añadieron 0,42 g de carbonato potásico a una solución de 1,06 g de éster terc-butílico de ácido 4(S)-2-(4-fluoro-3-nitro-benzoilamino)-4-metil-pentanoico en 10 ml de DMF abs., seguido por 0,38 g de 3-amino-2,4-dimetilpentano. Después de 3 h a ta, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar 1,30 g (96%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico como un aceite pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

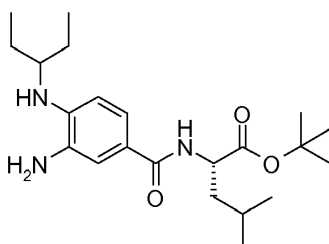
c) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



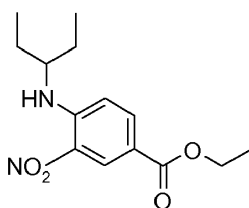
10 Se disolvieron 1,35 g de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico en 14 ml de etanol, se añadieron 0,30 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita, y la mezcla de reacción se concentró para dar 1,00 g (79%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1-isopropil-2-metil-propilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico como un aceite viscoso, que se usó sin purificación adicional.

$C_{24}H_{41}N_3O_3$ (419,61), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,57$ min, $m/z = 420,36$ $[M+H]^+$

Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



20 a) Éster terc-butílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoico

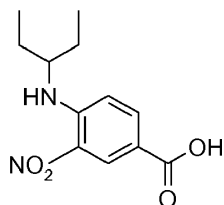


Se añadieron 24,3 g de carbonato potásico a una solución de 25,0 g de éster etílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 100 ml de DMF abs., seguido por 11,6 g de 3-aminopentano. Después de 2 h a ta, la mezcla se vertió

en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar 32,8 g (100%) de éster etílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitrobenzoico como un aceite amarillo.

$C_{14}H_{20}N_2O_4$ (280,32), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,90 min, m/z= 281,35 [M+H]⁺

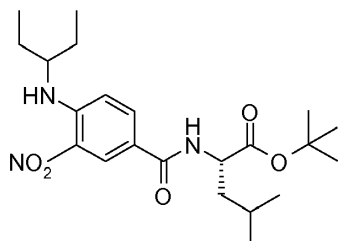
5 b) Ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoico



10 Se disolvieron 30,0 g de éster etílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoico en 100 ml de etanol y se añadieron 10 ml de THF y 107 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se llevó hasta pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar 27,0 g (100%) de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitrobenzoico como un sólido amarillo.

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252,27), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,48 min, m/z= 253,35 [M+H]⁺

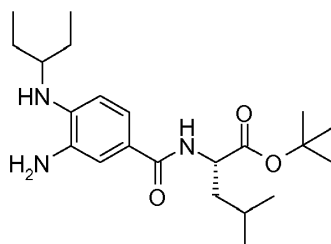
15 c) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



20 Se añadieron a 0°C 1,82 g de HOBT, 7,23 g de EDC y 6,6 ml de DIPEA a una solución de 6,80 g de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoico en 210 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 7,24 g de hidrocloreto de éster terc-butílico de L-leucina y 4,7 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 4 h. A continuación, la reacción se concentró hasta aproximadamente una quinta parte de su volumen y se vertió en agua. A continuación, se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar 11,50 g (100%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico.

25 $C_{22}H_{36}N_3O_5$ (421,54), LCMS (método 7_1_1): Rt = 2,02 min, m/z= 366,45 [M+H-tBu]⁺

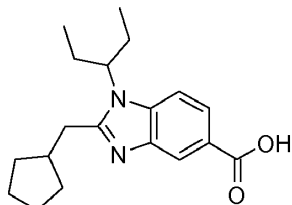
d) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



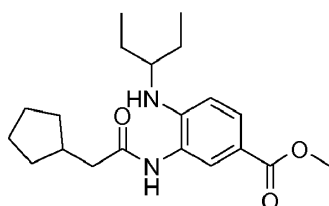
30 Se disolvieron 11,5 g de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1-etil-propilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico en 100 ml de etanol, se añadió 1,0 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita y la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía (sílice, heptano/acetato de etilo) para dar 6,5 g (61%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico como un aceite incoloro.

$C_{22}H_{37}N_3O_3$ (391,55), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,45$ min, $m/z = 392,65$ $[M+H]^+$

Ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



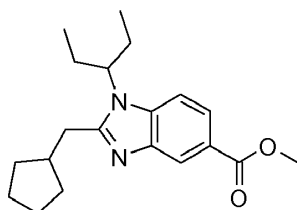
5 a) Éster metílico de ácido 3-(2-ciclopentil-acetilamino)-4-(1-etil-propilamino)-benzoico



Se añadieron a 0°C 17,30 g de HOBt, 24,54 g de EDC y 30 ml de DIPEA a una solución de 16,41 g de ácido ciclopentilacético en 600 ml de DMF seca. Después de 1 h, se añadieron 27,51 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico y 30 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cristalización en éter diisopropílico para dar 29,35 g (73%) de éster metílico de ácido 3-(2-ciclopentil-acetilamino)-4-(1-etil-propilamino)-benzoico como un sólido blancuzco.

15 $C_{20}H_{30}N_2O_3$ (346,47), LCMS (método 6_4_1): $R_t = 2,04$ min, $m/z = 347,32$ $[M+H]^+$

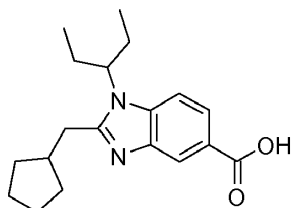
b) Éster metílico de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



Se disolvieron 2,93 g de éster metílico de ácido 3-(2-ciclopentil-acetilamino)-4-(1-etil-propilamino)-benzoico en 7,5 ml de dioxano seco y se añadieron 7,5 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. La reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 140°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar 26,9 g (97%) de éster metílico de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como un sólido pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Sin datos analíticos

c) Ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

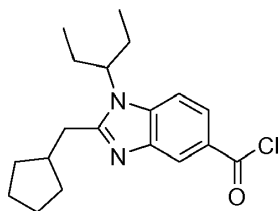


5 Se añadieron 5 ml de metanol y 7 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M a 3,22 g de éster metílico de ácido ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y la reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 140°C durante 1 h. El metanol se retiró mediante destilación y la mezcla se ajustó hasta pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvieron 2,22 g (65%) de ácido ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como un sólido pardo claro.

10

$C_{19}H_{26}N_2O_2$ (314,43), LCMS (método 6_4_1): Rt = 1,31 min, m/z= 315,18 [M+H]⁺

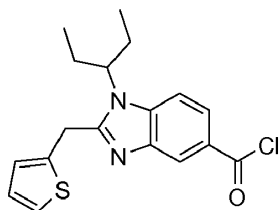
Cloruro de 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carbonilo



15 Se añadieron 0,1 ml de DMF y 4 ml de cloruro de oxalilo a 8,00 g de ácido 2-ciclopentilmetil-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 100 ml de diclorometano. La reacción se agitó a ta durante 16 h, a continuación se concentró y se codestiló con tolueno para obtener 8,45 g (100%) del producto en bruto como un sólido pardo, que se usó sin purificación adicional.

Sin datos analíticos

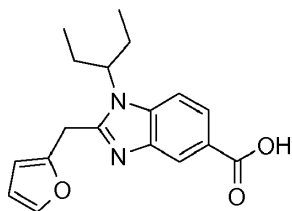
20 Cloruro de 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonilo



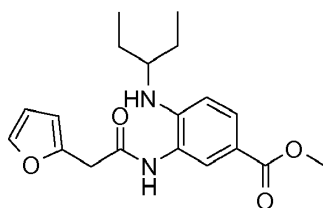
25 Se añadieron 0,1 ml de DMF y 4 ml de cloruro de oxalilo a 8,00 g de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 100 ml de diclorometano. La reacción se agitó a ta durante 16 h, a continuación se concentró y se codestiló con tolueno para obtener 8,47 g (100%) del producto en bruto como un sólido pardo, que se usó sin purificación adicional.

Sin datos analíticos

Ácido 1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



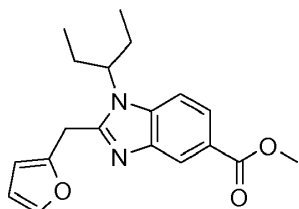
a) Éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-furan-2-il-acetilamino)-benzoico



- 5 Se añadieron a 0°C 1,00 g de HOBt, 3,97 g de EDC y 1,8 ml de DIPEA a una solución de 4,48 g de ácido 2-furilacético en 30 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 3,50 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico y 1,8 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 4,44 g (87%) de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-furan-2-il-acetilamino)-benzoico.
- 10

$C_{19}H_{24}N_2O_4$ (344,41), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,51$ min, $m/z = 345,15$ $[M+H]^+$

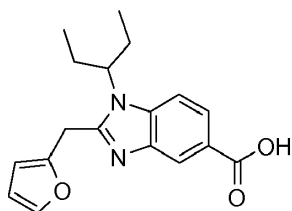
b) Éster metílico de ácido 1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



- 15
- Se disolvieron 4,70 g de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-furan-2-il-acetilamino)-benzoico en 25 ml de dioxano seco y se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. La reacción se calentó hasta reflujo durante 10 h y se concentró para dar 4,70 g (100%) de éster metílico de ácido 1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326,40), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,18$ min, $m/z = 327,35$ $[M+H]^+$

c) Ácido 1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

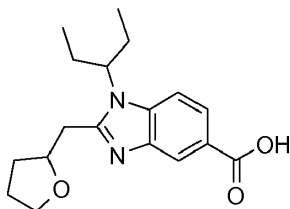


- 25
- Se añadieron 22 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 M a 5,30 g de éster metílico de ácido 1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, 12 ml de metanol y 22 ml de THF y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con

acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 4,83 g (85%) de ácido 1-(1-etilpropil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312,37), LCMS (método 6_4_1): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 313,07$ $[M+H]^+$

5 Ácido 1-(1-etil-propil)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

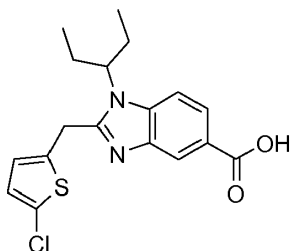


Una solución de 348 mg de ácido 1-(1-etil-propil)-2-furan-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 5 ml de etanol se hidrogenó a 5 bar durante 24 h en presencia de 10 mg de óxido de platino. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para obtener 55 mg (17%) de ácido 1-(1-etil-propil)-2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

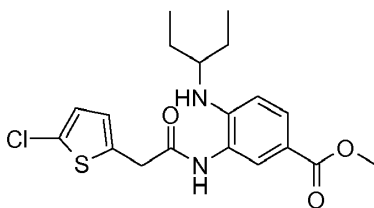
10

$C_{18}H_{24}N_2O_3$ (316,40), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 317,25$ $[M+H]^+$

Ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



15 a) Éster metílico de ácido 3-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-acetilamino]-4-(1-etil-propilamino)-benzoico

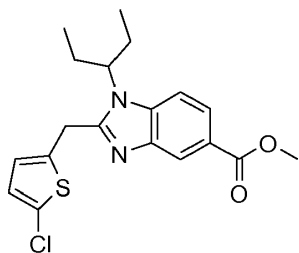


Se añadieron a 0°C 0,84 g de HOBt, 1,19 g de EDC y 1,5 ml de DIPEA a una solución de 1,00 g de ácido 5-clorotiofen-2-ilacético en 15 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 1,33 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico y 1,5 ml de DIPEA y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cristalización en éter dietílico para dar 2,00 g (89%) de éster metílico de ácido 3-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-acetilamino]-4-(1-etil-propilamino)-benzoico.

20

25 $C_{19}H_{23}ClN_2O_3S$ (394,92), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,71$ min, $m/z = 395,25$ $[M+H]^+$

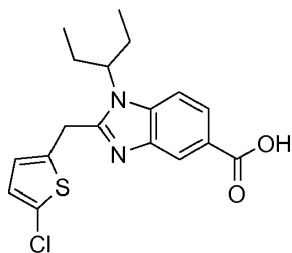
b) Éster metílico de ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



5 Se hicieron reaccionar 0,99 g de éster metílico de ácido 3-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-acetilamino]-4-(1-etil-propilamino)-benzoico con 10 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano en un reactor de microondas a 130°C durante 15 min. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 0,73 g (77%) de éster metílico de ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

$C_{19}H_{21}ClN_2O_2S$ (376,91), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,41$ min, $m/z = 377,20$ $[M+H]^+$

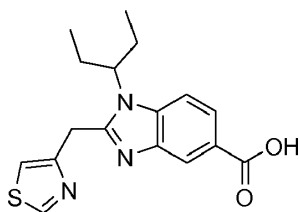
10 c) Ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



15 Se añadieron 0,08 g de hidróxido de litio y 1 ml de agua a 0,57 g éster metílico de ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 3 ml de metanol. La reacción se calentó hasta reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El producto precipitaba después del tratamiento con éter dietílico y se obtuvieron 0,30 g (55%) de ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

$C_{18}H_{19}ClN_2O_2S$ (362,88), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,19$ min, $m/z = 363,15$ $[M+H]^+$

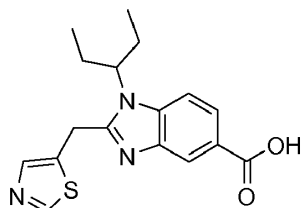
20 Acido 1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



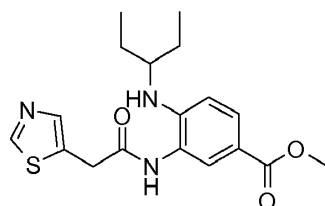
El ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiazol-4-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico se sintetizó análogamente al ácido 2-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-1-(1-etil-propil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

25 $C_{17}H_{19}N_3O_2S$ (329,42); LCMS (método 6_4_1): $R_t = 1,05$ min, $m/z = 330,12$ $[M+H]^+$

Ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



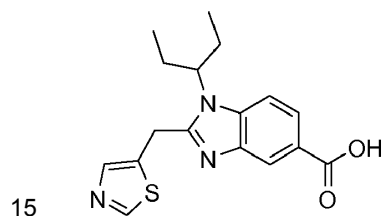
a) Éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-tiazol-5-il-acetilamino)-benzoico



- 5 Se añadieron a 0°C 0,48 g de HOAT, 1,61 g de EDC y 2,3 ml de DIPEA a una solución de 1,00 g de ácido tiazol-5-ilacético en 17 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 1,65 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico, seguido por la adición de 2 ml de DIPEA, y la reacción se agitó a ta durante 48 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 2,16 g (85%) de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-tiazol-5-il-acetilamino)-benzoico, que se usó sin purificación adicional.
- 10

$C_{18}H_{23}N_3O_3$ (361,47), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,83 min, m/z= 362,15 [M+H]⁺

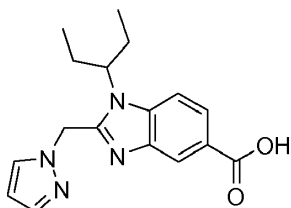
b) Ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



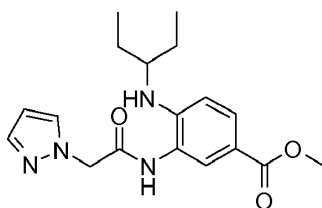
- Se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a 2,16 g de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-tiazol-5-il-acetilamino)-benzoico. La reacción se dividió en tres porciones y cada una se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 15 min. Se añadieron a cada vial 2 ml de agua y las mezclas de reacción se calentaron hasta 140°C durante 15 min. Las mezclas de reacción combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/heptano) para dar 1,50 g (77%) de ácido 1-(1-etil-propil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
- 20

$C_{17}H_{19}N_3O_2S$ (329,42), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,62 min, m/z= 330,10 [M+H]⁺

Ácido 1-(1-etil-propil)-2-pirazol-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



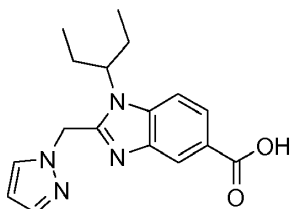
a) Éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-pirazol-1-il-acetilamino)-benzoico



- 5 Se añadieron a 0°C 2,09 g de HOAT, 3,75 g de EDC y 6,9 ml de DIPEA a una solución de 1,76 g de ácido pirazol-1-ilacético en 20 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 3,3 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante precipitación en heptano para dar 2,28 g (47%) de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-pirazol-1-il-acetilamino)-benzoico.

$C_{18}H_{24}N_4O_3$ (344,42), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,85 min, m/z= 345,15 [M+H]⁺

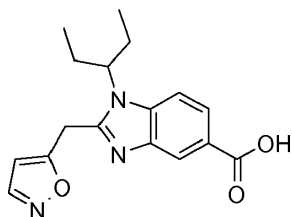
b) Ácido 1-(1-etil-propil)-2-pirazol-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



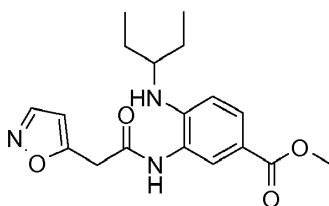
- 15 Se añadieron 50 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a 2,28 g de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-pirazol-1-il-acetilamino)-benzoico. Dividida en cinco porciones, la mezcla de reacción se calentó hasta 110°C durante 15 min en un reactor de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadieron lentamente 6 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 10 M. Después de 30 min a ta, la mezcla de reacción se concentró hasta una tercera parte de su volumen y se ajustó hasta pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. Se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 1,86 g (90%) de ácido 1-(1-etil-propil)-2-pirazol-1-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

25 $C_{17}H_{20}N_4O_2$ (312,37), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,65 min, m/z= 313,15 [M+H]⁺

Ácido 1-(1-etil-propil)-2-isoxazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



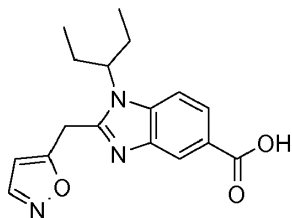
a) Éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-isoxazol-5-il-acetilamino)-benzoico



- 5 Se añadieron a 0°C 0,38 g de HOAT, 1,29 g de EDC y 3 ml de DIPEA a una solución de 0,71 g de ácido isoxazol-5-ilacético en 15 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 1,32 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(1-etil-propilamino)-benzoico y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante precipitación en éter diisopropílico para dar 1,06 g (55%) de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-isoxazol-5-il-acetilamino)-benzoico.
- 10

$C_{18}H_{23}N_3O_4$ (345,40), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,86 min, m/z= 346,15 [M+H]⁺

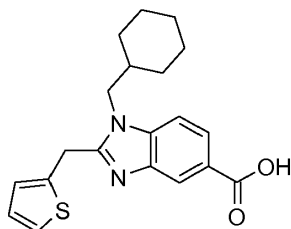
b) Ácido 1-(1-etil-propil)-2-isoxazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



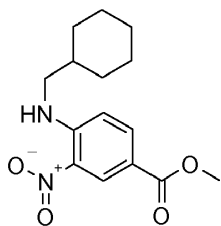
- 15
- Se añadieron 7,5 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a 1,06 g de éster metílico de ácido 4-(1-etil-propilamino)-3-(2-isoxazol-5-il-acetilamino)-benzoico. La mezcla de reacción se calentó hasta 130°C durante 20 min en un reactor de microondas. Después de enfriar hasta ta, se añadieron 2 ml de agua y la reacción calentó de nuevo hasta 130°C durante 20 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/heptano) para dar 0,85 g (90%) de ácido 1-(1-etil-propil)-2-isoxazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
- 20

$C_{17}H_{19}N_3O_3$ (313,36), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,62 min, m/z= 314,15 [M+H]⁺

Ácido 1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



a) Éster metílico de ácido 4-(ciclohexilmetil-amino)-3-nitro-benzoico

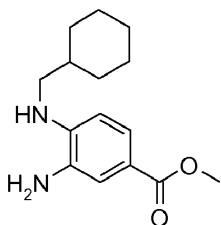


- 5 Se añadieron 26,0 g de carbonato potásico a una solución de 25,0 g de éster metílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 100 ml de DMF abs., seguido por 14,2 g de (ciclohexilmetil)amina. Después de 16 h a ta, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 36,7 g (100%) de éster metílico de ácido 4-(ciclohexilmetil-amino)-3-nitro-benzoico como un sólido naranja.

10

$C_{15}H_{20}N_2O_4$ (292,33), LCMS (método 6_4_1): $R_t = 2,32$ min, $m/z = 293,17$ $[M+H]^+$

b) Éster metílico de ácido 3-amino-4-(ciclohexilmetil-amino)-benzoico

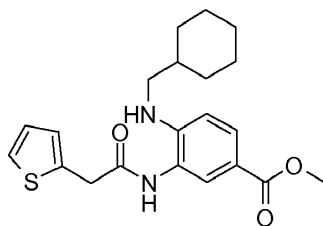


- 15 Se disolvieron 12,00 g de éster metílico de ácido 4-(ciclohexilmetil-amino)-3-nitro-benzoico en 75 ml de acetato de etilo y 75 ml de metanol, se añadieron 0,45 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita, el filtrado se concentró y después de la precipitación con ciclohexano, se obtuvieron 12,00 g (93%) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(ciclohexilmetil-amino)-benzoico.

20

$C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262,35), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 263,25$ $[M+H]^+$

c) Éster metílico de ácido 4-(ciclohexilmetil-amino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico



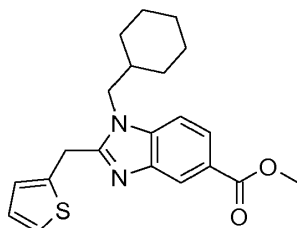
- 25 Se añadieron a 0°C 8,56 g de HOAT, 12,06 g de EDC y 30 ml de DIPEA a una solución de 8,94 g de ácido tiofen-2-ilacético en 130 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 15,00 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(ciclohexilmetil-amino)-benzoico y la reacción se agitó a 80°C durante 48 h. A continuación, la reacción se vertió en

agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/heptano) para dar 22,00 g (100%) de éster metílico de ácido 4-(ciclohexilmetil-amino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico.

5

$C_{21}H_{26}N_2O_3S$ (386,51); LCMS (método 6_4_1): $R_t = 2,05$ min, $m/z = 387,16$ $[M+H]^+$

d) Éster metílico de ácido 1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



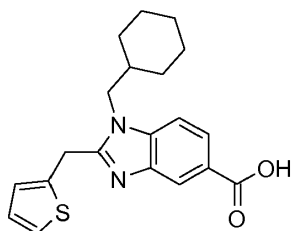
10

Se disolvieron 20,0 g de éster metílico de ácido 4-(ciclohexilmetil-amino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico en 65 ml de dioxano y se hicieron reaccionar con 33 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a ta durante 4 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/heptano) para dar 13,6 g (71%) de éster metílico de ácido 1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

$C_{21}H_{24}N_2O_2S$ (368,50), LCMS (método 6_4_1): $R_t = 1,63$ min, $m/z = 369,06$ $[M+H]^+$

15

e) Ácido 1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



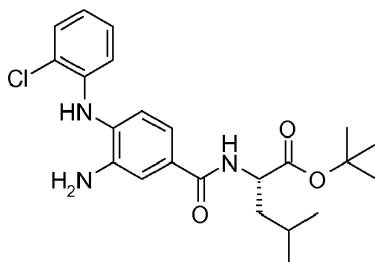
20

Se añadieron 37 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M a 13,60 g de éster metílico de ácido 1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 25 ml de metanol y 100 ml de THF. La reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, heptano/acetato de etilo) para dar 11,1 g (85%) de ácido 1-ciclohexilmetil-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

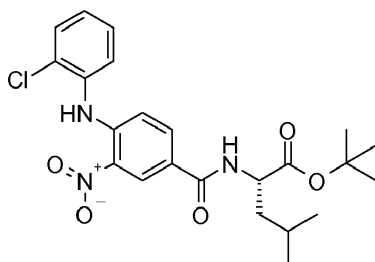
25

$C_{20}H_{22}N_2O_2S$ (354,47) LCMS (método 6_4_1): $R_t = 1,42$ min, $m/z = 355,06$ $[M+H]^+$

Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(2-cloro-fenilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



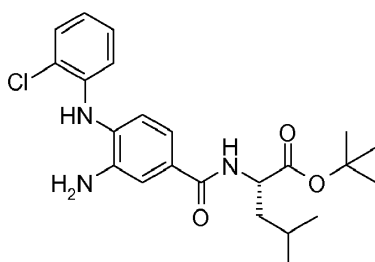
a) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



- 5 Se añadieron 1.044 mg de carbonato de cesio a una solución de 300 mg de éster terc-butílico de ácido (S)-2-(4-Fluoro-3-nitro-benzoilamino)-4-metil-pentanoico en 1,6 ml de DMF abs., seguido por 90 mg de 2-cloroanilina. La reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 80°C durante 2 min. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para dar 149 mg (50%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico.

$C_{23}H_{28}ClN_3O_5$ (461,94), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,93 min, m/z= 406,10 [M+H-tBu]⁺

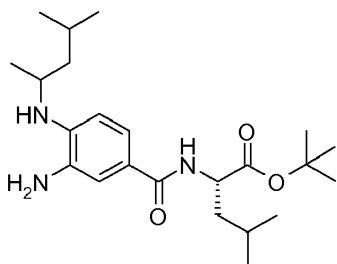
b) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(2-cloro-fenilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



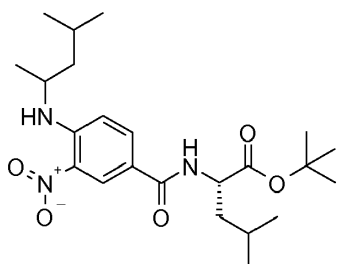
- 15 Se disolvieron 140 mg de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico en 5 ml de acetato de etilo, se añadieron 342 mg de dihidrato de cloruro de estaño(II) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se añadió agua a la reacción. La mezcla se filtró sobre celita. El pH del filtrado se ajustó hasta 7, las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 103 mg (79%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(2-cloro-fenilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico.

$C_{23}H_{30}ClN_3O_3$ (431,96), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,72 min, m/z= 432,20 [M+H]⁺

Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1,3-dimetil-butilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



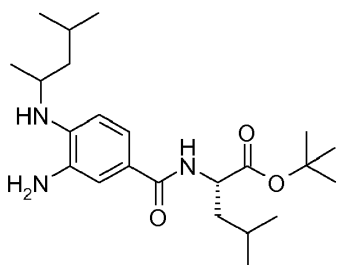
a) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1,3-dimetil-butilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico



- 5 Se añadieron 878 mg de carbonato de cesio a una solución de 200 mg de éster butílico de ácido 4(S)-2-(4-cloro-3-nitro-benzoilamino)-4-metil-pentanoico en 1,4 ml de DMF abs., seguido por 60 mg de 1,3-dimetilbutilamina. La reacción se calentó en un reactor de microondas hasta 100°C durante 10 min. A continuación, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para dar 56 mg (24%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-Amino-4-(1,3-dimetil-butilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico.

$C_{23}H_{37}N_3O_5$ (435,56) LCMS (método 6_4_1): Rt = 2,44 min, m/z= 436,25 [M+H]⁺

b) Éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-amino-4-(1,3-dimetil-butilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico

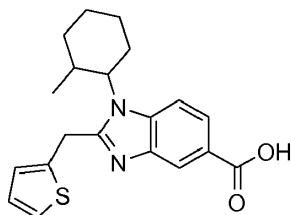


- 15 Se disolvieron 50 mg de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[4-(1,3-dimetil-butilamino)-3-nitro-benzoilamino]-4-metil-pentanoico en 0,5 ml de etanol, se añadieron 5 mg de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita y la mezcla de reacción se concentró para dar 45 mg (99%) de éster terc-butílico de ácido (S)-2-[3-Amino-4-(1,3-dimetil-butilamino)-benzoilamino]-4-metil-pentanoico, que se usó sin purificación adicional.

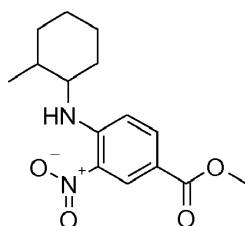
20

$C_{23}H_{39}N_3O_3$ (405,59), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,50min, m/z= 406,25 [M+H]⁺

Ácido 1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



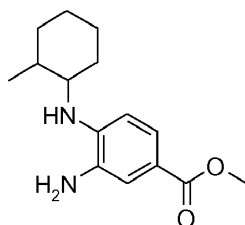
a) Éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclohexilamino)-3-nitro-benzoico



- 5 Se añadieron 27,8 g de carbonato potásico a una solución de 20,0 g de éster metílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 100 ml de DMF abs., seguido por 12,5 g de 2-metilciclohexilamina. Después de 16 h a ta, la mezcla se vertió en agua, el pH se ajustó hasta 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 29.4 g (100%) de éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclohexilamino)-3-nitro-benzoico.

$C_{15}H_{20}N_2O_4$ (292,34), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,85min, m/z= 293,25 [M+H]⁺

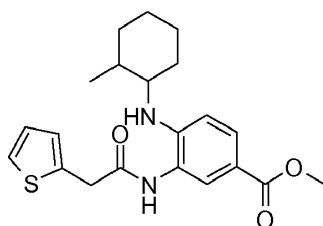
b) Éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-metil-ciclohexilamino)-benzoico



- 15 Se disolvieron 13,50 g de éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclohexilamino)-3-nitro-benzoico en 60 ml de metanol, se añadieron 0,49 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita, el filtrado se concentró para obtener 12,00 g (99%) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-metil-ciclohexilamino)-benzoico.

20 $C_{15}H_{22}N_2O_2$ (262,35), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,20min, m/z= 263,50 [M+H]⁺

c) Éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico



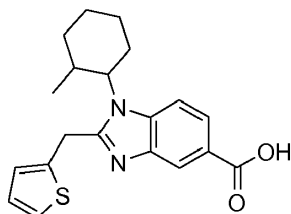
- 25 Se añadieron a 0°C 2,08 g de HOAT, 8,77 g de EDC y 13 ml de DIPEA a una solución de 4,34 g de ácido tiofen-2-ilacético en 40 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 8,00 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-metil-ciclohexilamino)-benzoico, seguido por la adición de 6 ml de DIPEA, y la reacción se agitó a ta durante 48 h. A

continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 11,75 g (100%) de éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico, que se usó sin purificación adicional.

5

$C_{21}H_{26}N_2O_3S$ (386,52), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,69\text{min}$, $m/z = 387,35 [M+H]^+$

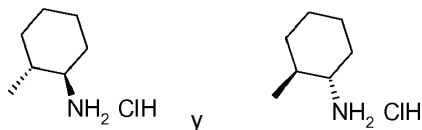
d) Ácido 1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico



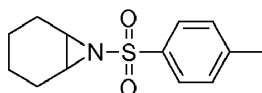
10 Se hicieron reaccionar 0,77 g de éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico con 5 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a 100°C en un reactor de microondas durante 5 min. Se añadió 1 ml de agua y la mezcla se calentó hasta 135°C durante 15 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/heptano) para dar 0,65 g (91%) de ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzimidazol-5-carboxílico.

15 $C_{20}H_{22}N_2O_2S$ (354,47), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,16\text{min}$, $m/z = 355,25 [M+H]^+$

Hidrocloruro de (1R,2R)-2-metil-ciclohexilamina e hidrocloruro de (1S,2S)-2-metil-ciclohexilamina



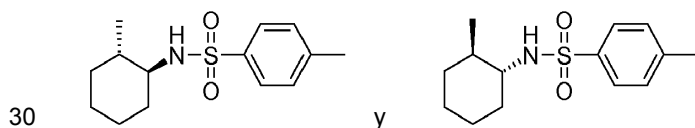
a) 7-(Toluen-4-sulfonyl)-7-aza-biciclo[4.1.0]heptano



20 Se añadieron 611,7 g de cloramina T a una solución de 200 g de ciclohexeno y 30,7 g de yodo en 800 ml de dioxano anhidro. La mezcla se agitó a 80°C durante 10 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua de hielo y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo) para proporcionar 180 g (29%) de 7-(toluen-4-sulfonyl)-7-aza-biciclo[4.1.0]heptano como un sólido blanco.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,78$ (dd, 2H, $J = 1,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7,30 (dd, 2H, $J = 0,4$ Hz, $J = 10$ Hz), 2,94 (d, 2H, $J = 1,6$ Hz), 2,38 (t, 3H, $J = 4,6$ Hz), 1,77 (t, 4 H, $J = 4,6$ Hz), 1,38 (m, 2H), 1,32 (m, 2H)

b) 4-Metil-N-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-bencenosulfonamida y 4-metil-N-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-bencenosulfonamida



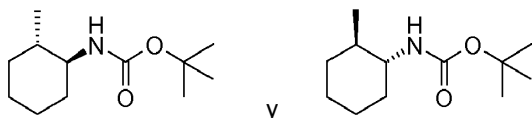
30 Se añadieron gota a gota a lo largo de 30 min 86 ml de una solución 10 M de metil-litio a la solución de 180 g de 7-(toluen-4-sulfonyl)-7-aza-biciclo[4.1.0]heptano y 18 g de acetilacetato de cobre(II) en 1.500 ml THF seco. La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 8 h. A continuación, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía (sílice, hexano/acetato de etilo) para proporcionar 120 g (62%) de 4-metil-N-(*trans*-2-metil-ciclohexil)-bencenosulfonamida

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,78 (dd, 2H, J = 2 Hz, J = 1,6 Hz), 7,27 (t, 2H, J = 4 Hz), 4,76 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 2,69 (q, 1 H, J = 4,2 Hz), 2,39 (s, 3H), 1,57 (m, 4 H.), 1,20 (m, 4H), 1,08 (m, 1 H); 0,79 (t, 3H, J = 3,2 Hz)

Los dos diastereoisómeros de 4-metil-N-(*trans*-2-metil-ciclohexil)-bencenosulfonamida se separaron usando un instrumento Berger Multigram SFC de Mettler Toledo en una columna ChiralPak AD, 20 μm (300 x 50 mm) de Daicel Chemical Industries con una fase móvil de dióxido de carbono supercrítico y IPA 70/30 a 200 ml/min a 38°C. El tiempo de retención del primer diastereoisómero era 7,5 min con > 99% de ee, el tiempo de retención del segundo diastereoisómero era 9,2 min con 98,2% de ee.

c) Éster terc-butílico de ácido ((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-carbámico y éster terc-butílico de ácido ((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-carbámico



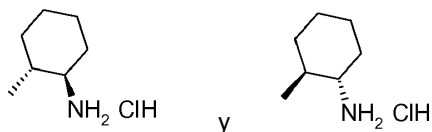
Se añadió 1 g de sodio a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de 2,0 g del primer diastereoisómero de 4-metil-N-(*trans*-2-metilciclohexil)-bencenosulfonamida (rt = 7,5 min) en 20 ml de THF y 20 de amoníaco líquido y la solución se agitó durante 5 h. A continuación, se añadieron 20 ml de etanol y 20 ml de agua y el amoníaco se evaporó. La solución se enfrió hasta 0°C y se añadieron 2,5 g de Boc₂O. La solución resultante se agitó durante la noche, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano) para obtener 1,2 g (75%) del primer diastereoisómero de éster terc-butílico de ácido *trans*-2-metil-ciclohexil)-carbámico.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,25 (s, 1 H), 3,05 (s, 1 H), 1,91 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,57 (m, 1 H), 1,48 (s, 9H), 1,28 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,11 (d, 3H, J = 6 Hz).

El segundo diastereoisómero de éster terc-butílico de ácido *trans*-2-metil-ciclohexil)-carbámico se obtuvo de modo análogo partiendo del segundo diastereoisómero de 4-metil-N-(*trans*-2-metil-ciclohexil)-bencenosulfonamida (rt = 9.2 min).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,25 (s, 1 H), 3,05 (s, 1 H), 1,91 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,57 (m, 1 H), 1,48 (s, 9H), 1,28 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,11 (d, 3H, J = 6 Hz).

d) Hidrocloruro de (1R,2R)-2-metil-ciclohexilamina e hidrocloruro de (1S,2S)-2-metil-ciclohexilamina



Se añadieron 150 ml de ácido clorhídrico (2 M en éter dietílico) a 20 g del primer diastereoisómero de éster terc-butílico de ácido *trans*-2-metil-ciclohexil)-carbámico y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. A continuación, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico. Se obtuvieron 13,6 g (96%) del primer diastereoisómero de hidrocloruro de *trans*-metilciclohexilamina.

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 2,72 (d, 1 H, J = 3,2 Hz), 2,03 (q, 1 H, J = 1,6 Hz), 1,81 (m, 2H), 1,72 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,38 (m, 4H), 1,31 (m, 1 H), 1,28 (d, 2H, J = 3,2 Hz).

La rotación óptica para este primer diastereoisómero de hidrocloruro de *trans*-2-metil-ciclohexilamina se determinó a ta como [α]_D = -24,66 ± 0,18° (c=4, MeOH). Por lo tanto, se asignó una configuración (1R,2R) a este primer diastereoisómero basándose en la comparación de la rotación óptica descrita para el hidrocloruro de (1S,2S)-2-metil-ciclohexilamina, que fue sintetizado por H.C. Brown usando un borano derivado de una mezcla quiral y para el que se presentaba una rotación óptica a 21°C de [α]_D = +26,63° (c=4, MeOH) (J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 21, 6761).

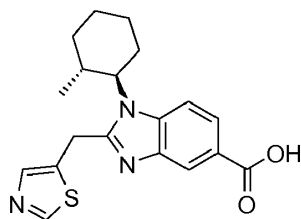
Se añadieron 150 ml de ácido clorhídrico (2M en éter dietílico) a 21 g del segundo diastereoisómero de éster terc-butílico de ácido *trans*-2-metil-ciclohexil)-carbámico y la mezcla se agitó durante 30 min a ta. A continuación, la

mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico. Se obtuvieron 14,2 g (97%) del segundo diastereoisómero de hidrocloreuro de *trans*-metilciclohexilamina.

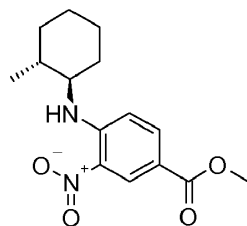
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 2,72 (d, 1 H, J = 3,2 Hz), 2,03 (q, 1 H, J = 1,6 Hz), 1,81 (m, 2H), 1,72 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,38 (m, 4H), 1,31 (m, 1 H), 1,28 (d, 2H, J = 3,2 Hz).

La rotación óptica para este segundo diastereoisómero de hidrocloreuro de *trans*-2-metil-ciclohexilamina se determinó a ta como [α]_D = +25,15 ± 0,12° (c=4, MeOH). Por lo tanto, se asignó una configuración (1S,2S) a este segundo diastereoisómero basándose en la comparación de la rotación óptica descrita para el hidrocloreuro de (1S,2S)-2-metil-ciclohexilamina, que fue sintetizado por H.C. Brown usando un borano derivado de una mezcla quiral y para el que se presentaba una rotación óptica a 21°C de [α]_D = +26,63 ° (c=4, MeOH) (*J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 21, 6761).

Ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



a) Éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-nitro-benzoico



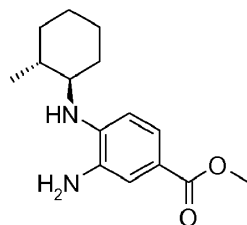
15

Se añadieron 13,47 g de carbonato potásico a una solución de 6,47 g éster metílico de ácido de 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 35 ml de DMF abs., seguido por 4,96 g de hidrocloreuro de (1R,2R)-2-metil-ciclohexilamina. Después de 1,5 h a 60°C, la mezcla se vertió en agua, el pH se ajustó hasta 5-6 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 9,28 g (98%) de éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-nitrobenzoico.

20

C₁₅H₂₀N₂O₄ (292,34), LCMS (método 8_1_1): Rt = 1,11 min, m/z= 293,15 [M+H]⁺

b) Éster metílico de ácido 3-amino-4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-benzoico



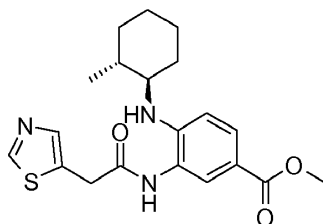
25

Se disolvieron 9,27 g de éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-nitro-benzoico en 100 ml de etanol, se añadieron 0,20 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 3 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita, el filtrado se concentró para obtener 8,20 g (99%) de éster metílico de ácido 3-amino-4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-benzoico.

30

C₁₅H₂₂N₂O₂ (262,35), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,77 min, m/z= 263,15 [M+H]⁺

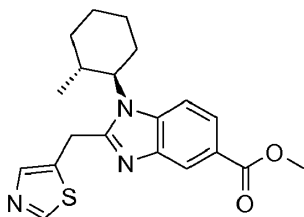
c) Éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiazol-5-il-acetilamino)-benzoico



Se añadieron a 0°C 0,27 g de HOAT, 0,79 g de EDC y 1 ml de DIPEA a una solución de 0,49 g de ácido tiazol-5-ilacético en 10 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 0,9 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-
5 ((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-benzoico, seguido por la adición de 1 ml de DIPEA, y la reacción se agitó a ta durante 48 h. A continuación, la reacción se vertió en agua, se llevó hasta pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 1,25 g (94%) de éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiazol-5-il-acetilamino)-
10 benzoico, que se usó sin purificación adicional.

C₂₀H₂₅N₃O₃S (387,50), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,92 min, m/z= 388,10 [M+H]⁺

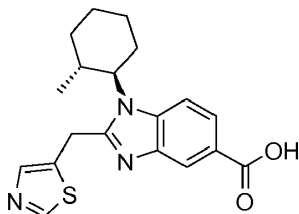
d) Éster metílico de ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



Se añadieron 12 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a 1,26 g de éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiazol-5-il-acetilamino)-benzoico en 10 ml de dioxano y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para dar 0,37 g (31%) de éster metílico de ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
20

C₂₀H₂₃N₃O₂S 369,45), LCMS (método 7_1_1): Rt = 0,80 min, m/z= 370,10 [M+H]⁺

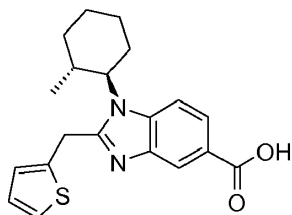
e) Ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



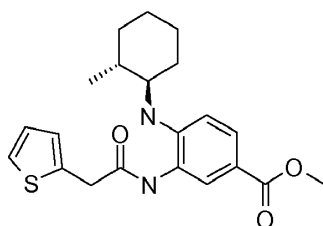
Se disolvieron 0,35 g de éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiazol-5-il-acetilamino)-benzoico en 6 ml de THF y se añadieron a ta durante 4 h 3 ml de metanol y 7 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M. La reacción se concentró y el pH se ajustó hasta 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 0,32 g (95%) de ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiazol-5-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
30

C₁₉H₂₁N₃O₂S (355,46), LCMS (método 7_1_1): Rt = 0,65 min, m/z= 356,10 [M+H]⁺

Ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



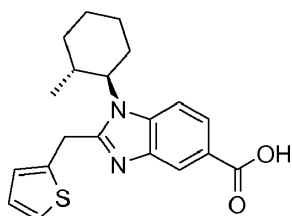
a) Éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico



- 5 Se añadieron a 0°C 1,94 g de HOAT, 6,56 g de EDC y 9 ml de DIPEA a una solución de 4,46 g de ácido 2-tienilacético en 80 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 7,48 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-benzoico, seguido por la adición de 9 ml de DIPEA, y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua, se llevó hasta pH 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 9,52 g (86%) de éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico, que se usó sin purificación adicional.

$C_{16}H_{26}N_2O_3S$ (386,52), LCMS (método 8_1_1): Rt = 1,05 min, m/z= 387,15 [M+H]⁺

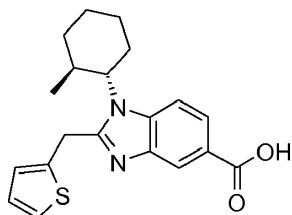
15 b) Ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



- 20 Se añadieron 40 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a 8,32 g de éster metílico de ácido 4-((1R,2R)-2-metil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico y la mezcla se calentó en cuatro porciones en un reactor de microondas hasta 130°C durante 20 min. Se añadieron 2 ml de agua a cada vial y las reacciones se calentaron hasta 130°C durante 40 min. A continuación, las reacciones se combinaron y se concentraron y el pH se ajustó hasta 6 mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto precipitó durante el tratamiento con éter diisopropílico y se obtuvieron 5,65 g (76%) de ácido 1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

25 $C_{20}H_{22}N_2O_2S$ (354,47), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,75 min, m/z= 355,15 [M+H]⁺

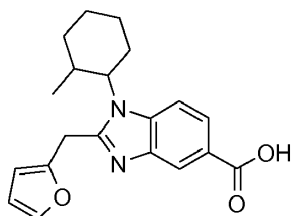
Ácido 1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



5 Se preparó ácido 1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico análogamente a la síntesis de ácido 1-((1R,2R)-2-metilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico a través de éster metílico de ácido 3-amino-4-((1S,2S)-2-metil-ciclohexilamino)-benzoico y partiendo de hidrocloreuro de (1S,2S)-2-metil-ciclohexilamina.

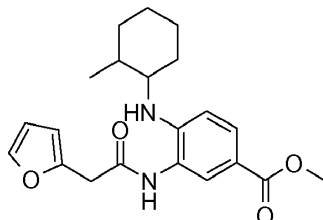
$C_{20}H_{22}N_2O_2S$ (354,47), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,75$ min, $m/z = 355,15$ $[M+H]^+$

Ácido 2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



10

a) Éster metílico de ácido 3-(2-furan-2-il-acetilamino)-4-(2-metil-ciclohexilamino)-benzoico



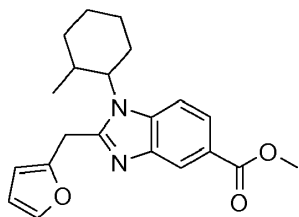
15

Se añadieron a 0°C 1,50 g de HOAT, 2,11 g de EDC y 8 ml de DIPEA a una solución de 1,26 g de ácido 2-furilacético en 15 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 1,31 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-metil-ciclohexilamino)-benzoico, y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 1,85 g (100%) de éster metílico de ácido 3-(2-furan-2-il-acetilamino)-4-(2-metil-ciclohexilamino)-benzoico, que se usó sin purificación adicional.

20

$C_{21}H_{26}N_2O_4$ (370,45), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,61$ min, $m/z = 371,15$ $[M+H]^+$

b) Éster metílico de ácido 2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



25

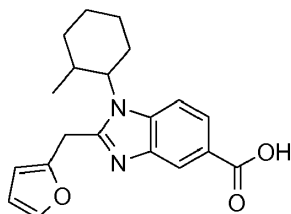
Se calentaron en un reactor de microondas hasta 130°C durante 15 min 1,48 g de éster metílico de ácido 3-(2-furan-2-il-acetilamino)-4-(2-metil-ciclohexilamino)-benzoico con 15 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Se añadió agua

a la mezcla de reacción y el pH se ajustó hasta 7 mediante la adición de solución saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se obtuvieron 1,31 g (93%) de éster metílico de ácido 2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

5

$C_{21}H_{24}N_2O_3$ (352,43), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,29$ min, $m/z = 353,15$ $[M+H]^+$

c) Ácido 2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

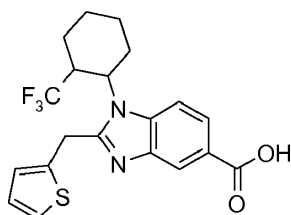


10 Se añadieron 6 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M a 1,30 g de éster metílico de ácido 2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 15 ml de metanol. La reacción se agita a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se precipitó usando heptano para dar 0,68 g (54%) de ácido 2-furan-2-ilmetil-1-(2-metil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

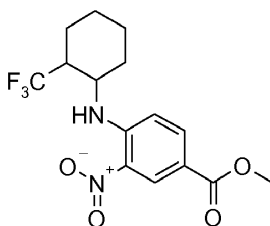
15

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ (338,41), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,13$ min, $m/z = 339,15$ $[M+H]^+$

Ácido 2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



a) Éster metílico de ácido 3-nitro-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico

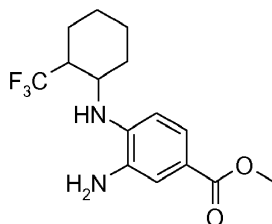


20

25 Se añadieron 0,84 ml de DIPEA a una solución de 0,92 g de éster metílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 15 ml de DMF abs., seguido por 0,85 g de 2-(trifluorometil)ciclohexilamina. Después de 16 h a ta, la mezcla se vertió en agua, el pH se ajustó hasta 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 1 M, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 1,62 g (100%) de éster metílico de ácido 3-nitro-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico.

$C_{15}H_{17}F_3N_2O_4$ (346,31), LCMS (método 7_1_1): $R_t = 1,75$ min, $m/z = 347,10$ $[M+H]^+$

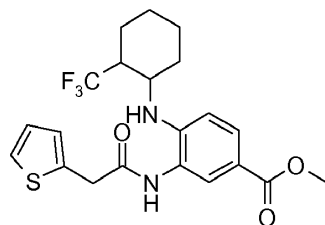
b) Éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico



5 Se disolvieron 1,63 g de éster metílico de ácido 3-nitro-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico en 25 ml de metanol, se añadieron 0,03 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 16 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita, el filtrado se concentró para obtener 1,44 g (97%) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico.

$C_{15}H_{19}F_3N_2O_2$ (316,33), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,31 min, m/z= 317,15 [M+H]⁺

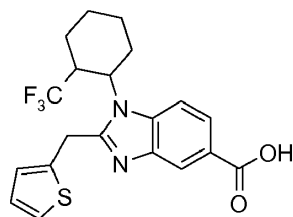
c) Éster metílico de ácido 3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico



10 Se añadieron a 0°C 0,68 g de HOAT, 1,22 g de EDC y 2,25 ml de DIPEA a una solución de 0,71 g de ácido tiofen-2-ilacético en 10 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 1,44 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 2,00 g (100%) de éster metílico de ácido 3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico, que se usó sin purificación adicional.

15 $C_{21}H_{23}F_3N_2O_3S$ (440,49), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,56 min, m/z= 441,15 [M+H]⁺

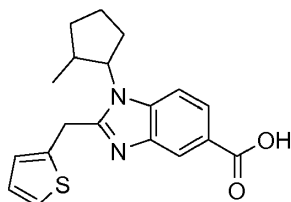
20 d) Ácido 2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



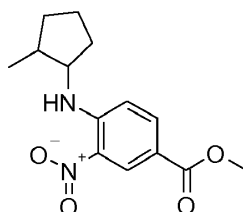
25 Se calentaron en un reactor de microondas hasta 110°C durante 5 h 0,75 g de éster metílico de ácido 3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-4-(2-trifluorometil-ciclohexilamino)-benzoico con 10 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Se añadieron 3 ml de agua a la mezcla de reacción, que se hizo reaccionar de nuevo hasta 110°C durante 2 h. A continuación, la mezcla se concentró a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y agua y el pH de la fase acuosa se llevó hasta 4. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se concentraron y se obtuvieron 0,75 g (100%) de ácido 2-tiofen-2-ilmetil-1-(2-trifluorometil-ciclohexil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

30 $C_{20}H_{19}F_3N_2O_2S$ (408,45), LCMS (método 7_1_1): Rt = 1,26 min, m/z= 409,10 [M+H]⁺

Ácido 1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



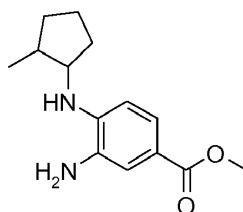
a) Éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclopentilamino)-3-nitro-benzoico



- 5 Se añadieron 16,47 g de carbonato potásico a una solución de 9,32 g de éster metílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 30 ml de DMF abs., seguido por 5,00 g de 2-metil-ciclopentilamina. Después de 16 h a ta, la mezcla se vertió en agua, el pH se ajustó hasta 5 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 12,74 g (100%) de éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclopentilamino)-3-nitro-benzoico.

$C_{14}H_{18}N_2O_4$ (278,31), LCMS (método 8_1_1): Rt = 1,10 min, m/z= 279,05 $[M+H]^+$

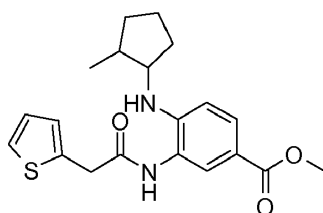
b) Éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-metil-ciclopentilamino)-benzoico



- 15 Se disolvieron 12,74 g de éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclopentilamino)-3-nitro-benzoico en 80 ml de metanol, se añadieron 0,39 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 16 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/hexano) para obtener 8,17 g (72%) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-metil-ciclopentilamino)-benzoico.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248,32), LCMS (método 5_1_1): Rt = 4,25 min, m/z= 249,29 $[M+H]^+$

c) Éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclopentilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico



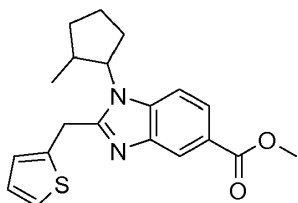
- 25 Se añadieron a 0°C 3,62 g de HOAT, 6,48 g de EDC y 12 ml de DIPEA a una solución de 3,44 g de ácido tiofen-2-ilacético en 40 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 6,00 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-metil-ciclopentilamino)-benzoico y la reacción se agitó a ta durante 16 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó hasta 3 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. Se añadió acetato de etilo y las

capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 9,03 g (100%) de éster metílico de ácido 4-(2-metilciclopentilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico, que se usó sin purificación adicional.

5

$C_{20}H_{24}N_2O_3S$ (372,49), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,97$ min, $m/z = 373,15$ $[M+H]^+$

d) Éster metílico de ácido 1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



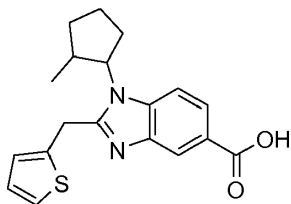
10

Se hicieron reaccionar 0,88 g de éster metílico de ácido 4-(2-metil-ciclopentilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico con 10 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a 110°C en un reactor de microondas durante 30 min. La reacción se concentró y se obtuvieron 0,98 g (99%) de ácido 1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

$C_{20}H_{22}N_2O_2S$ (354,47), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,82$ min, $m/z = 335,15$ $[M+H]^+$

15

e) Ácido 1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



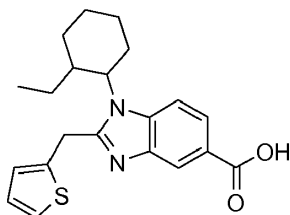
20

Se añadieron 50 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M a 9,85 g de éster metílico de ácido 21-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en 75 ml de metanol y 40 ml de THF. La reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta una quinta parte de su volumen y el pH se ajustó hasta 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M. El producto precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvieron 7,28 g (85%) de ácido 1-(2-metil-ciclopentil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

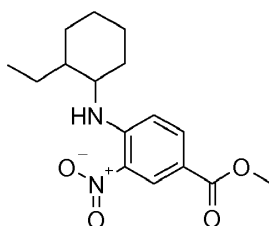
25

$C_{19}H_{20}N_2O_2S$ (340,45), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,71$ min, $m/z = 341,15$ $[M+H]^+$

Ácido 1-(2-etil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



a) Éster metílico de ácido 4-(2-etil-ciclohexilamino)-3-nitro-benzoico

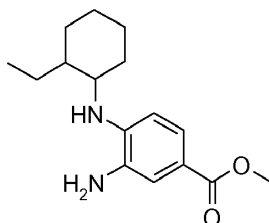


5 Se añadió 1,00 g de carbonato potásico a una solución de 0,48 g de éster metílico de ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico en 1,5 ml de DMF abs., seguido por 0,31 g de 2-etilciclohexilamina. Después de 16 h a ta, la mezcla se vertió en agua, el pH se ajustó hasta 4 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar 0,44 g (60%) de éster metílico de ácido 4-(2-etil-ciclohexilamino)-3-nitro-benzoico.

10

$C_{16}H_{22}N_2O_4$ (306,36), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 1,22$ min, $m/z = 307,15$ $[M+H]^+$

b) Éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-etil-ciclohexilamino)-benzoico

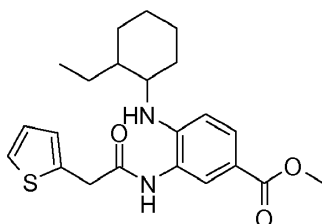


15 Se disolvieron 0,45 g de éster metílico de ácido 4-(2-etil-ciclohexilamino)-3-nitro-benzoico en 60 ml de metanol, se añadieron 0,02 g de paladio sobre carbono (10%) y la mezcla se hidrogenó a 5 bar durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración sobre celita, el filtrado se concentró para obtener 0,40 g (100%) de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-etil-ciclohexilamino)-benzoico.

20

$C_{16}H_{24}N_2O_2$ (276,38), LCMS (método 8_1_1): $R_t = 0,84$ min, $m/z = 277,15$ $[M+H]^+$

c) Éster metílico de ácido 4-(2-etil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico



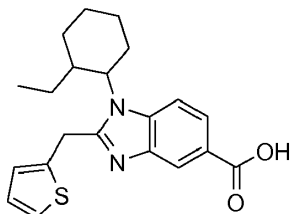
25

Se añadieron a 0°C 0,11 g de HOAT, 0,36 g de EDC y 0,5 ml de DIPEA a una solución de 0,24 g de ácido tiofen-2-ilacético en 40 ml de DMF seca. Después de 30 min, se añadieron 0,41 g de éster metílico de ácido 3-amino-4-(2-etil-ciclohexilamino)-benzoico, seguido por la adición de 0,5 ml de DIPEA, y la reacción se agitó a ta durante 48 h. A continuación, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas

combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron para obtener 0,60 g (97%) de éster metílico de ácido 4-(2-etil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico, que se usó sin purificación adicional.

5 $C_{22}H_{28}N_2O_3S$ (400,54), LCMS (método 8_1_1): Rt = 1,09 min, m/z= 401,20 [M+H]⁺

d) Ácido 1-(2-etil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



10 Se hicieron reaccionar 0,59 g de éster metílico de ácido 4-(2-etil-ciclohexilamino)-3-(2-tiofen-2-il-acetilamino)-benzoico con 10 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano a 130°C en un reactor de microondas durante 20 min. Se añadió 1 ml de agua y la mezcla se calentó hasta 130°C durante 30 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (sílice, acetato de etilo/heptano) para dar 0,47 g (88%) de ácido 1-(2-etilciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

15 $C_{21}H_{24}N_2O_2S$ (368,50), LCMS (método 8_1_1): Rt = 0,79 min, m/z= 369,15 [M+H]⁺

Determinación del agonismo sobre el receptor de apelina humano mediante un ensayo de fluorescencia de calcio (FLIPR)

20 El ensayo se basa en la detección de los cambios de calcio intracelular mediante el colorante selectivo quelante de calcio Fluo-4 (Molecular Probes). Se observa un incremento en la intensidad de fluorescencia con la asociación del calcio con Fluo-4. El colorante se aporta al interior de la célula usando la forma de éster acetoximetílico de Fluo-4, donde la actividad de esterasa intracelular da como resultado que la especie cargada se libere y sea atrapada dentro del citoplasma de la célula. De ahí que se pueda detectar la entrada de calcio a esta bolsa citoplásmica, a través de la liberación de acumulaciones intracelulares y la cascada de fosfolipasa C. Al coexpresar el receptor de apelina humano y una proteína $G_{i\alpha q}$ promiscua, el agonismo de el receptor de apelina se acopla a fosfolipasa-C dando como resultado la movilización de calcio intracelular.

30 Las células HEK293 se transfectaron establemente con el receptor de apelina humano y la proteína $G_{i\alpha q}$. Las células se seleccionaron y se mantuvieron en una fase logarítmica de crecimiento a 37° y 5% de CO_2 en el medio esencial mínimo de Iscove, suero de ternero fetal al 10%, 1X penicilina-estreptomicina, 400 µg/ml de G418. Un día antes del ensayo, las células se sometieron a pases mediante acutasa y se sembraron a una densidad de 50.000 células/pocillo sobre placas de 96 pocillos con borde negro pero fondo transparente (Costar, nº cat 3904) en un volumen final de 200 µl de medio de crecimiento.

35 A fin de cargar las células al día siguiente con el colorante sensible al calcio, el medio de crecimiento se reemplazó cuidadosamente por solución colorante (100 µl/pocillo) que contenía Fluo-4 (4 µM) en tampón de medida básico (NaCl 135 mM, KCl 5 mM, sulfato magnésico 1 mM, glucosa 5 mM, Hepes 20 mM, probenecida 2,5 mM; ajustado hasta pH 7,4). Las células se incubaron durante 1 h a 37°C y a continuación se lavaron 3 veces con tampón que no contenía colorante. El lavador se programó para dejar un volumen remanente de 150 µl después del tercer lavado en la placa. Durante la carga de colorante de las células, se realizó una dilución en serie de compuesto en una placa de 96 pocillos separada con concentraciones incrementadas 4 veces en total. Se obtuvieron pequeñas partes alícuotas de soluciones madres en DMSO de los compuestos (10 mM en DMSO al 100% se dividieron en partes alícuotas en 150 µl de tampón en las primeras filas de las placas de 96 pocillos, y a continuación se diluyeron en serie en un factor de 1:3 transfiriendo cada vez 30 µl a las filas siguientes que ya contienen 60 µl de tampón. Todos los compuestos se probaron en al menos 7 concentraciones, cada condición se cumplió por triplicado. Como comparador, se usaron soluciones de apelina-13 preparadas recientemente, para las que también se determinó una curva de concentración-respuesta en cada día de medida. La placa de compuestos se incubó durante 10 min después de las etapas de dilución finales a 37°C antes de transferir la placa con células cargadas con colorante y la placa con compuestos en un lector FLIPR Tetra (Molecular Devices). La medida dentro de este lector se iniciaba al pipetear la solución de agonista (50 µl) sobre la placa con células. Se realizaron 60 lecturas globales con un intervalo de 2 s. El máximo de transición de fluorescencia se usó para calcular la respuesta agonística de las células. A fin de normaliza esta respuesta, que puede variar de placa a placa, se fijó la fluorescencia máxima alcanzaba por apelina-13 1 µM en esta placa como 100%.

ES 2 623 528 T3

Los valores de EC-50 para apelina-13 y los compuestos receptores de apelina descritos en esta patente se determinaron mediante algoritmos estándar usando un paquete de software específico. Los compuestos exhiben agonismo en este ensayo de fluorescencia de calcio con receptores de apelina en un intervalo de aproximadamente 0,01 nM a 100.000 nM.

5

Agonismos de APJ para compuestos de los ejemplos:

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
1	0,359
2	20,07
3	1,199
4	16,77
5	9,873
6	3,818
7	44,331
8	0,107
9	0,585
10	1,699
11	0,065
12	0,818
13	0,535
14	1,344
15	0,254
16	0,117
17	0,935
18	0,15
19	5,03
20	1,828
21	0,443
22	0,08
23	0,106
24	0,219
25	4,753
26	5,301
27	1,86
28	18,52
29	5,658
30	2,199
31	4,11
32	4,569
33	3,209
34	0,489
35	0,291
36	1,262

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
37	0,886
38	0,115
39	1,14
40	0,915
41	2,428
42	1,103
43	14,49
44	0,258
45	0,552
46	0,112
47	2,585
48	4,187
49	7,066
50	0,205
51	0,211
52	12,33
53	0,048
54	0,115
55	0,196
56	0,157
57	0,475
58	0,172
59	0,576
60	0,046
61	0,075
62	0,193
63	0,343
64	0,176
65	0,056
66	0,087
67	0,079
68	0,018
69	0,339
70	0,179
71	0,073
72	0,047
73	0,065
74	0,14
75	0,066
76	0,062

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
77	0,053
78	0,101
79	0,08
80	1,671
81	<0,041
82	23,3
83	18,24
84	2,951
85	7,797
86	0,088
87	0,882
88	0,754
89	9,331
90	0,472
91	0,137
92	<0,041
93	0,291
94	0,781
95	0,095
96	<0,041
97	38,959
98	2,189
99	0,046
100	5,842
101	0,106
102	0,247
103	10,99
104	0,479
105	5,466
106	0,048
107	0,047
108	1,061
109	3,863
110	2,029
111	0,579
112	12,77
113	21,71
114	0,185
115	34,593
116	6,713

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
117	0,419
118	0,222
119	33,117
120	24,09
121	0,074
122	4,378
123	1,879
124	9,35
125	0,078
126	3,933
127	15
128	10
129	2,675
130	0,293
131	0,185
132	0,7
133	2,35
134	7,15
135	3,8
136	2,7
137	9,5
138	2,93
139	0,285
140	3,8
141	23
142	12
143	2,45
144	23
145	18
146	0,328
147	4,55
148	15
149	27
150	2,8
151	0,89
152	3,95
153	0,35
154	0,27
155	0,5
156	0,21

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
157	10
158	0,515
159	15
160	0,82
161	2,3
162	1,105
163	0,051
164	6,345
165	1,01
166	3,043
167	7,548
168	4,533
169	6,654
170	10,11
171	0,748
172	4,888
173	6,703
174	0,301
175	0,501
176	8,906
177	2,425
178	17,45
179	25,17
180	6,165
181	6,949
182	10,99
183	26,35
184	2,902
185	14,12
186	4,673
187	29
188	4,52
189	12,17
190	6,283
191	6,295
192	14,02
193	6,218
194	0,96
195	15,17
196	0,922

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
197	1,039
198	8,88
199	0,71
200	8,184
201	0,334
202	14,42
203	24,71
204	1,99
205	1,751
206	2,297
207	0,554
208	1,16
209	0,254
210	10,24
211	0,705
212	9,294
213	29,94
214	0,926
215	1,449
216	1,729
217	2,21
218	2,013
219	0,274
220	2,863
221	1,828
222	3,986
223	6,959
224	0,3
225	0,775
226	4,874
227	0,287
228	8,497
229	1,942
230	0,288
231	0,525
232	2,918
233	0,394
234	0,344
235	1,302
236	3,868

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
237	2,48
238	6,554
239	5,585
240	0,614
241	0,257
242	5,932
243	0,771
244	4,283
245	0,291
246	6,841
247	7,216
248	1,798
249	0,407
250	0,52
251	2,559
252	6,99
253	0,242
254	0,233
255	6,669
256	5,918
257	0,425
258	1,334
259	6,648
260	0,17
261	0,269
262	4,555
263	4,301
264	3,338
265	8,658
266	2,717
267	0,383
268	0,552
269	18,51
270	10,8
271	3,255
272	2,768
273	0,212
274	12,56
275	0,242
276	0,105

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
277	2,099
278	0,405
279	2,269
280	0,219
281	1,215
282	0,43
283	4,496
284	0,252
285	0,295
286	1,097
287	0,408
288	0,512
289	0,341
290	0,506
291	0,408
292	1,216
293	2,644
294	0,722
295	1,828
296	1,032
297	0,39
298	1,26
299	0,776
300	0,732
301	2,461
302	0,386
303	0,214
304	0,461
305	0,319
306	1,26
307	1,826
308	0,672
309	0,482
310	0,162
311	21,23
312	2,963
313	1,888
314	0,474
315	2,453
316	22

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
317	13,97
318	2,861
319	1,524
320	0,386
321	1,525
322	0,244
323	6,745
324	16,76
325	4,407
326	16,35
327	0,111
328	1,271
329	0,362
330	2,475
331	0,267
332	0,692
333	27,31
334	0,412
335	0,384
336	1,262
337	0,331
338	1,593
339	0,444
340	0,185
341	0,918
342	0,999
343	0,419
344	1,687
345	1,666
346	1,315
347	0,809
348	2,663
349	3,037
350	29,14
351	9,291
352	2,981
353	0,787
354	0,998
355	1,521
356	4,26

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
357	0,389
358	2,57
359	2,135
360	21,24
361	24,97
362	27,06
363	1,715
364	13,55
365	2,752
366	16,5
367	1,662
368	1,881
369	2,212
370	2,853
371	3,574
372	13,23
373	1,838
374	2,179
375	2,88
376	1,83
377	1,145
378	2,445
379	1,803
380	0,586
381	0,97
382	3,564
383	2,121
384	1,626
385	2,506
386	2,226
387	1,141
388	1,593
389	17,08
390	10,91
391	2,179
392	1,377
393	1,358
394	2,329
395	1,758
396	4,039

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
397	8,739
398	5,458
399	0,099
400	0,07
401	0,6
402	0,777
403	1,606
404	0,788
405	0,842
406	1,112
407	0,708
408	0,447
409	0,491
410	0,578
411	0,822
412	0,106
413	1,016
414	0,664
415	0,532
416	0,025
417	0,715
418	0,248
419	0,313
420	0,014
421	20,02
422	1,859
423	9,731
424	0,389
425	2,685
426	1,627
427	1,319
428	0,266
429	0,891
430	1,31
431	3,474
432	0,032
433	1,723
434	0,425
435	0,226
436	0,024

ES 2 623 528 T3

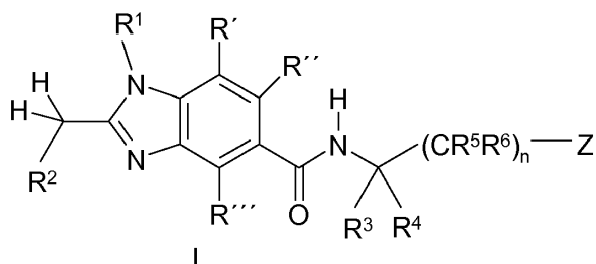
Ejemplo N°	EC50 [μ M]
437	4,911
438	0,661
439	0,662
440	6,59
441	1,522
442	0,134
443	1,446
444	3,913
445	8,814
446	2,137
447	
448	0,706
449	0,853
450	0,72
451	1,227
452	0,049
453	0,781
454	0,126
455	0,16
456	0,152
457	1,462
458	0,124
459	
460	0,122
461	3,431
462	0,137
463	2,483
464	0,126
465	0,948
466	4,716
467	0,265
468	0,719
469	0,06
470	0,235
471	5,023
472	0,038
473	0,173
474	34,546
475	2,818
476	3,954

ES 2 623 528 T3

Ejemplo N°	EC50 [μ M]
477	2,717
478	3,146
479	16,9
480	20,04
481	3,483
482	15,72
483	2,085
484	0,014
485	0,813

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



5 en el que

R', R'', R''' son independientemente entre sí H, halógeno, CF₃, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₃);

R¹ es

a) alquilo (C₄-C₇);

b) cicloalquilo (C₅-C₇), que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₂) o CF₃;

10 c) metilen-ciclohexilo;

d) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo o Cl;

R² es

a) un heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de anillo idénticos o diferentes elegidos de N, O y S, en donde dicho heteroarilo de 5 miembros no está sustituido o está monosustituido con Cl o alquilo (C₁-C₄);

15 b) fenilo;

c) cicloalquilo (C₅-C₆); o

d) tetrahidrofurano;

R³ es H o alquilo (C₁-C₂);

y

20 R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo (C₁-C₄),

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

25 c) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde dicho fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido con F, Cl, (C₁-C₄)-alquilo o CF₃; o

d) tienilo;

o

R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

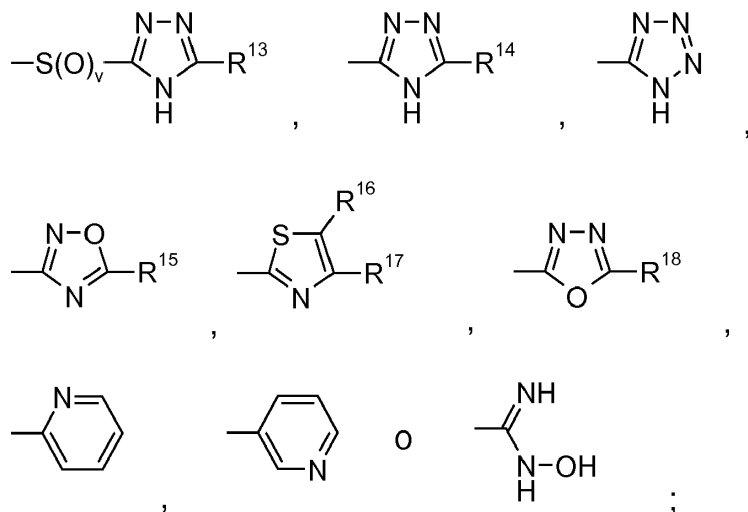
R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄) u OH;

R⁶ H o alquilo (C₁-C₄);

n es 0,1 o 2; y

Z es

5 CO₂-R⁷, OR⁸, C(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂NR¹¹R¹²,



en donde

10 v es 0 o 2;

R⁷ es H o alquilo (C₁-C₄);

R⁸ es H o alquilo (C₁-C₄);

R⁹ es H, alquilo (C₁-C₄) o etilen-O-alquilo(C₁-C₄);

y

15 R¹⁰ es

a) H;

b) alquilo (C₁-C₆), que no está sustituido o está monosustituido con CF₃;

c) alquilo (C₁-C₂), que está sustituido con CN o CO₂R¹⁹

en donde

20 R¹⁹ es H o alquilo (C₁-C₆);

d) alquilo (C₂-C₄), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en S-metilo, SO₂NR²⁰R²¹, O-R²² y NR²³R²⁴; en donde

R²⁰ es H;

R²¹ es H;

R²² es H, alquilo (C₁-C₃), metilen-ciclopropilo, metilen-fenilo o metilen-2-tetrahidrofurano;

R²³ es H o alquilo (C₁-C₂);

R²⁴ es alquilo (C₁-C₂) o SO₂-metilo;

5 e) cicloalquilo (C₃-C₅), que no está sustituido o está monosustituido con fenilo;

f) alquilen(C₀-C₂)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo tiene cinco o seis miembros y contiene 1 o 2 átomos de O en posiciones no adyacentes, y en donde dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está disustituido geminalmente con un anillo de espirociclopentilo o un anillo de espirociclohexilo;

10 g) alquilen(C₂-C₅)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo es un anillo de cinco, seis o siete miembros, que contiene al menos un átomo de N, y que está unido a través de dicho átomo de N, y que puede contener adicionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S(O)_x o NR²⁵ en una posición no adyacente al átomo de N, mediante el cual el anillo está unido al alquilen, y en donde cualquier átomo de carbono dentro de dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₃) o metilen-fenilo; en donde

15 x es 2;

R²⁵ es H, alquilo (C₁-C₂), metilen-fenilo o fenilo, que no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl y O-alquilo(C₁-C₄);

20 h) alquilen(C₀-C₃)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros, que contiene al menos un átomo de N, y que está unido a través de dicho átomo de N, y que puede contener adicionalmente un átomo de O en una posición no adyacente al átomo de N, y en donde dicho átomo de N no está sustituido o está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

i) alquilo (C₁-C₄), que no está sustituido o está sustituido con O-alquilo(C₁-C₄);

ii) metilen-ciclohexilo;

25 iii) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F y O-alquilo(C₁-C₄);

iv) alquilen(C₀-C₁)-piridilo;

v) pirimidinilo;

i) 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

j) 9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilo;

30 k) metilen-4-(octahidro-quinolicinilo);

l) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, O-alquilo(C₁-C₄), N(alquilo (C₁-C₄))₂, 4-morfolinilo y metilen-(4-metil-piperidin)-1-ilo o está disustituido en posiciones adyacentes con el grupo -O(CH₂)O-;

35 m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico es un anillo de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S o N; y en donde dicho anillo heteroarílico no está sustituido o está monosustituido con oxo (=O);

o

R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que los soporta son

a) un anillo heterocicloalquílico de cuatro, cinco o seis miembros que contiene solamente el átomo de N, al que están unidos R^9 y R^{10} , que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

- 5
- i) alquilen(C_0-C_1)-OR²⁶, en donde R²⁶ es H, alquilo (C_1-C_3) o metilen-fenilo;
 - ii) CO₂R²⁷, en donde R²⁷ es H o alquilo (C_1-C_6);
 - ii) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C_1-C_2) y R²⁹ es alquilo (C_1-C_2), metilen-fenilo o etilen-N(alquilo (C_1-C_4))₂;
 - iii) 1-piperidinilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
 - iv) 1-piperacínilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
 - v) 4-morfolinilo;

10

 - vi) 1-azepanilo;
 - vii) 2-(2,3-dihidro-1H-isoindolilo);

b) un anillo heterocicloalquílico de seis o siete miembros que contiene el átomo de N, al que están unidos R^9 y R^{10} , y un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR³⁰ en una posición no adyacente al átomo de N, al que están unidos R^9 y R^{10} , en donde los átomos de carbono en dicho anillo heterocicloalquílico no están sustituidos o están mono- o disustituidos con metilo y en donde R³⁰ es

- 15
- i) H;
 - ii) alquilo (C_1-C_4);
 - iii) cicloalquilo (C_5-C_6);
 - iv) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, CF₃ u O-alquilo(C_1-C_4);

20

 - v) metilen-fenilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido con F o Cl o está disustituido en posiciones adyacente con el grupo -O(CH₂)O-;
 - vi) piridilo;

c) un anillo de 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, que no está sustituido o está sustituido en el segundo átomo de N en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), metilen-ciclopentilo, fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, metilen-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está monosustituido con O-alquilo(C_1-C_4) o CF₃;

- 25
- R¹¹ es H;
 - R¹² es alquilo (C_1-C_4);
 - R¹³ es H;

30

 - R¹⁴ es CF₃ o metilen-O-alquilo(C_1-C_4);
 - R¹⁵ es ciclopropilo o fenilo;
 - R¹⁶ es H o alquilo (C_1-C_4);
 - R¹⁷ es H o alquilo (C_1-C_4);

y

R^{18} es alquilo (C_1-C_4);

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos.

5

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que

R' , R'' , R''' son H;

R^1 es

a) iso-butilo, sec-butilo, 1-etil-propilo, 2-metil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 1-isopropil-2-metil-propilo;

10 b) ciclopentilo, 2-metil-ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metil-ciclohexilo, 2-(trifluorometil)-ciclohexilo, 2-etil-ciclohexilo, cicloheptilo;

c) metilen-ciclohexilo;

d) fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-tolilo;

R^2 es

15 a) 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 1-pirazolilo; 5-isoxazolilo, 5-metil-tien-2-ilo, 5-cloro-tien-2-ilo

b) fenilo;

c) cicloalquilo (C_5-C_6); o

d) 2-tetrahidrofuranilo;

20 R^3 es H, o metilo;

y

R^4 es

a) alquilo (C_3-C_5), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-metilo,

b) metilen-cicloalquilo(C_4-C_6);

25 o

R^3 y R^4 son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros;

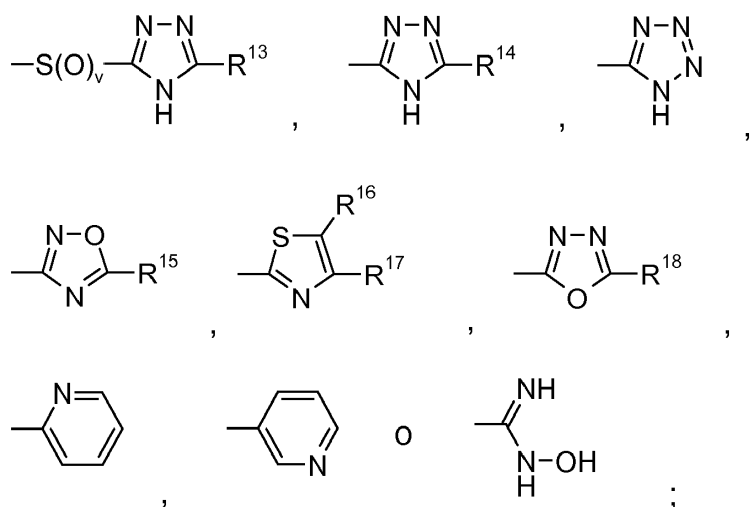
R^5 es H, metilo u OH;

R^6 H o metilo;

n es 0,1 o 2; y

30 Z es

CO_2-R^7 , OR^8 , $C(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2NR^{11}R^{12}$,



en donde

5 v es 0 o 2;

R⁷ es H;

R⁸ es H o alquilo (C₁-C₄);

R⁹ es H, CH₃;

y

10 R¹⁰ es

a) H

b) alquilo (C₁-C₆), que no está sustituido o está monosustituido con CF₃;

c) alquilo (C₁-C₂), que está sustituido con CN o CO₂R¹⁹

en donde

15 R¹⁹ es H;

d) alquilo (C₂-C₄), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en S CH₃, SO₂NR²⁰R²¹, O-R²² y NR²³R²⁴;

en donde

R²⁰ es H;

20 R²¹ es H;

R²² es H, alquilo (C₁-C₃), metilen-ciclopropilo, metilen-fenilo, o metilen-2-tetrahidrofurano;

R²³ es H o alquilo (C₁-C₂);

R²⁴ es alquilo (C₁-C₂) o SO₂CH₃;

- e) ciclobutilo, ciclopentilo o 2-fenil-ciclopropilo;
- f) alquilen(C₀-C₂)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo y 1,4-dioxan-2-ilo;
- 5 g) alquilen(C₂-C₅)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepanilo, 4-morfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo y 1-piperacinilo; en donde dicho heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₂) o metilen-fenilo;
- 10 h) alquilen(C₀-C₃)-heterocicloalquilo, en donde dicho heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en 3-pirrolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 2-morfolinilo y en donde dicho heterocicloalquilo está sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- i) alquilo (C₁-C₄);
- ii) metilen-ciclohexilo;
- iii) alquilen(C₀-C₂)-fenilo;
- iv) alquilen(C₀-C₁)-piridilo;
- 15 v) pirimidinilo;
- i) 8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- j) 9-metil-9-aza-biciclo[3.3.1]non-3-ilo;
- k) metilen-4-(octahidro-quinolicinilo);
- 20 l) alquilen(C₀-C₂)-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con sustituyentes elegidos del grupo que consiste en F, O CH₃, N(CH₃)₂;
- m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico se selecciona del grupo que consiste en 2-tienilo, 2-furanilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 5-tetrazolilo y 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilo;
- o
- 25 R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de N que los soporta son
- a) azetidinilo sustituido con CO₂H;
- b) pirrolidinilo, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- i) OH;
- 30 ii) metilen-OCH₃;
- iii) metilen-O-metilen-fenilo;
- iv) CO₂H;
- v) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es alquilo (C₁-C₂);
- vi) 1-piperacinilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
- 35 c) piperidinilo, que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

- i) O-alquilo(C₁-C₃);
- ii) metilen-O CH₃;
- iii) NR²⁸R²⁹, en donde R²⁸ es alquilo (C₁-C₂) y R²⁹ es metilen-fenilo o etilen-N(CH₃)₂
- iv) 1-piperidinilo, que está monosustituido con metilo;
- 5 v) 1-piperacinilo, que no está sustituido o está monosustituido con metilo;
- vi) 4-morfolinilo;
- vii) 1-azepanilo;
- viii) 2-(2,3-dihidro-1H-isoindolilo);
- d) 4-morfolinilo, que está disustituido con metilo;
- 10 e) 4-tiomorfolinilo;
- f) piperacinilo, que está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 - i) alquilo (C₁-C₄);
 - ii) cicloalquilo (C₅-C₆);
 - iii) fenilo, que no está sustituido o está monosustituido con F, CF₃ u OCH₃;
 - 15 iv) metilen-fenilo, que no está sustituido o está disustituido en posiciones adyacentes con el grupo -O(CH₂)O-;
 - v) piridilo;
- g) azepanilo, que está sustituido con metilen-fenilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido con F o Cl;
- c) un anillo de 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptilo, que está sustituido en el segundo átomo de N en la posición 5 con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), metilen-ciclopentilo, fenilo, que está monosustituido con F, metilen-fenilo, en donde el fenilo no está sustituido o está monosustituido con OCH₃ o CF₃;
- 20 R¹¹ es H;
- R¹² es CH₃;
- R¹³ es H;
- R¹⁴ es CF₃ o metilen-OCH₃;
- 25 R¹⁵ es ciclopropilo o fenilo;
- R¹⁶ es H o CH₃;
- R¹⁷ es H o CH₃;
- y
- R¹⁸ es CH₃;

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de formas estereoisómeras en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que

5 R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo;

R² es 3-tienilo;

R³ es H;

R⁴ es 2-metil-propilo;

10 n es 0, 1, 2; y

Z es C(O)NR⁹R¹⁰.

4. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que

R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo o 2-metil-ciclohexilo;

15 R² es 3-tienilo;

R³ es H, o alquilo (C₁-C₂);

y

R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo(C₁-C₄),

20 b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

o

R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

25 n es 0; y

Z es CO₂-H.

5. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que

R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo o 2-metil-ciclohexilo;

30 R² es 3-tienilo;

R³ es H, o alquilo (C₁-C₂); y

R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-(C₁-C₄)-alquilo,

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

5 o

R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄) u OH;

R⁶ H o alquilo (C₁-C₄);

10 n es 1;

y

Z es CO₂-H.

6. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que

15 R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo o 2-metil-ciclohexilo;

R² es 3-tienilo;

R³ es H, o alquilo (C₁-C₂);

y

20 R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo(C₁-C₄),

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

o

25 R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄) u OH;

R⁶ H o alquilo (C₁-C₄);

30 n es 2;

y

Z es CO₂-H.

7. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que

R', R'', R''' son H;

R¹ es 1-etil-propilo;

R² es 3-tienilo;

R³ es H o alquilo (C₁-C₂); y

5 R⁴ es

a) alquilo (C₃-C₅), que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 F o S-alquilo(C₁-C₄),

b) alquilen(C₀-C₁)-cicloalquilo(C₃-C₇), en donde dicho cicloalquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con metilo;

o

10 R³ y R⁴ son, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilico de 5 a 7 miembros, que no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁-C₄);

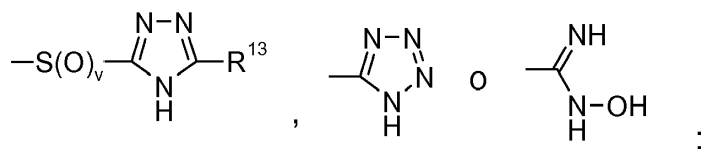
R⁵ es H, alquilo (C₁-C₄) u OH;

R⁶ H o alquilo (C₁-C₄);

n es 1 o 2;

15 y

Z es OR⁸, S(O)₂NR¹¹R¹², CN,



en donde v es 0 o 2;

R⁸ es H;

20 R¹¹ es H;

R¹² es CH₃; y

R¹³ es H.

8. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que

R', R'', R''' son H;

25 R¹ es 1-etil-propilo;

R² es 3-tienilo;

R³ es H;

R⁴ es 2-metil-propilo;

n es 0;

y

Z es C(O)NR⁹R¹⁰;

5 en donde

R⁹ es H o metilo;

y

R¹⁰ es

c) alquilo (C₁-C₂), que está sustituido con CN

10 d) alquilo (C₂-C₄), que está monosustituido con un sustituyente seleccionado de NR²³R²⁴;

en donde

R²³ es H;

R²⁴ es alquilo (C₁-C₂) o SO₂metilo;

15 m) alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en donde dicho anillo heteroarílico es un anillo de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de O, S o N; y en donde dicho anillo heteroarílico no está sustituido o está monosustituido con oxo (=O);

o

R⁹ y R¹⁰ junto con el N que los soporta son

20 a) un anillo heterocicloalquilico de cuatro, cinco o seis miembros que contiene solamente el átomo de N, al que están unidos R⁹ y R¹⁰, que no está sustituido o está monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

i) alquilen(C₀-C₁)-OR²⁶, en donde R²⁶ es H;

ii) CO₂R²⁷, en donde R²⁷ es H.

25 9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 o 2, seleccionado del grupo que consiste en

1 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-cicloheptanocarboxílico

6 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclopentanocarboxílico

11 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico

12 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico

30 15 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico

16 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico

18 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico

21 Ácido (S)-3-ciclopropil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico

- 22 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 23 Ácido (S)-3-ciclobutil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 24 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 5 25 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-metil-pentanoico
- 26 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5,5-trifluoro-pentanoico
- 27 Ácido 5,5,5-trifluoro-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 10 29 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 33 Ácido 3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 34 Ácido 1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-ciclohexanocarboxílico
- 15 35 Ácido 4-metil-1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 36 Ácido 2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-(4-metil-ciclohexil)-propiónico
- 38 Ácido 1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexanocarboxílico
- 39 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 40 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 44 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 45 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 46 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 25 47 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5,5-dimetil-hexanoico
- 48 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 51 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 52 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 30 53 Ácido (3R,4S)-4-metil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 54 Ácido (3R,4S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-hexanoico
- 55 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 56 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico

- 57 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 58 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 59 Ácido 4-etil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 60 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 61 Ácido (S)-4-ciclopentil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 62 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 63 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 10 64 Ácido (1-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 66 Ácido (1-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-ciclohexil)acético
- 67 Ácido (2R,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 15 68 Ácido (2S,3S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2-hidroxi-5-metil-hexanoico
- 70 Ácido (R)-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 71 Ácido (4R,5S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-heptanoico
- 20 72 Ácido (4R,5S)-5-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 73 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 74 Ácido (3R,4S)-5-ciclohexil-3-hidroxi-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 25 75 Ácido (3S,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 76 Ácido (3R,4S)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-6-metil-heptanoico
- 30 77 Ácido (3R,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 78 Ácido (3S,4S)-3-Hidroxi-6-metil-4-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 79 Ácido (3S,4S)-5-ciclohexil-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-hidroxi-pentanoico
- 35 91 Ácido (S)-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico

- 92 Ácido (2S,3S)-3-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 94 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 95 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 5 101 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 107 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 114 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 121 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 123 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metilsulfanil-butírico
- 10 125 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 130 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 139 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-3-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 146 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 153 Ácido (2S,3R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-3-metil-pentanoico
- 15 155 Ácido 3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 161 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico
- 162 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico
- 163 Ácido (R)-4-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-6-metil-heptanoico
- 20 412 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 413 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 414 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1R,2S)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 25 415 Ácido (S)-4-metil-2-[[1-((1S,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-pentanoico
- 420 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 421 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 422 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 30 423 Ácido (S)-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 424 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico

- 425 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 426 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 427 Ácido (S)-3-ciclohexil-2-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 436 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 5 437 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 438 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 439 Ácido (S)-5-metil-3-[[1-(2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 440 Ácido (R)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 441 Ácido (S)-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,4-dimetil-pentanoico
- 10 442 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 443 Ácido 3-ciclopentil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 448 Ácido (S)-3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 15 449 Ácido (R)-3-cicloheptil-2-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 450 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 451 Ácido 3-cicloheptil-2-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 20 452 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 453 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 454 Ácido (S)-4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 455 Ácido (R)-4-ciclohexil-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 25 456 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 457 Ácido 4-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-butírico
- 458 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 459 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-hexanoico
- 30 460 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico
- 461 Ácido 3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-heptanoico

- 462 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 463 Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-((1R,2R)-2-metil-ciclohexil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-propiónico
- 5 464 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 465 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2,5-trimetil-hexanoico
- 466 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 467 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-hexanoico
- 468 Ácido (S)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico
- 10 469 Ácido (R)-3-[[1-(1-etil-propil)-2-tiofen-2-ilmetil-1H-benzoimidazol-5-carbonil]-amino]-2,2-dimetil-heptanoico;
- una de sus sales fisiológicamente aceptables, o uno de sus solvatos fisiológicamente aceptables.
10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el uso como un producto farmacéutico.
- 15 11. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el uso como un producto farmacéutico.
- 20 12. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el uso en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo cardiopatía coronaria, apoplejía, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, remodelación miocárdica, remodelación miocárdica después de un infarto o después de cirugía cardíaca y enfermedades cardíacas valvulares.
- 25 13. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el uso en la prevención y el tratamiento de síndrome metabólico, resistencia a insulina, diabetes mellitus, complicaciones diabéticas tardías, macro- y microvasculopatías diabéticas, nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatías diabéticas y neuropatía cardíaca autónoma.
- 30 14. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el uso en la prevención y el tratamiento de enfermedades con homeostasis de fluidos corporales perturbada por efectos dependientes e independientes del SNC, insuficiencia renal aguda y crónica, hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica
- 35 15. Un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una de sus sales fisiológicamente aceptables, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para el uso en la prevención y el tratamiento del incremento de la permeabilidad vascular y vasos sanguíneos no funcionales, hipertrofia vascular, remodelación vascular, rigidez vascular, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), reestenosis, trombosis, trastornos de la permeabilidad vascular, isquemia, daño por reperfusión, daño por isquemia y/o
- 40 45 reperfusión del corazón, el riñón y la retina